

# COVID-19-free pracoviště: Vyšetření protilátek proti koronaviru jako základ testovací strategie ve firmách

Zuzana Krátká<sup>1, 2</sup>, Lenka Sedláčková<sup>1</sup>, Štěpánka Luxová<sup>1</sup>, Dana Hrubá<sup>3</sup>, Stanislav Katina<sup>4, 5</sup>

<sup>1</sup>Imunologická laboratoř GENNET, s. r. o., Praha

<sup>2</sup>4BIN – Centrum pro bayesovskou inferenci

<sup>3</sup>Laboratoř VIDIA-DIAGNOSTIKA, Praha

<sup>4</sup>Ústav matematiky a statistiky PřF MU, Brno

<sup>5</sup>Ústav informatiky AV ČR, Praha

Čas. Lék. čes. 2021; 160: 126–132

## SOUHRN

Česko patří mezi země nejvíce zasažené koronavirovou pandemií – přibližně 16 % obyvatel mělo pozitivní test PCR, 2–3× více lidí prodělalo infekci bez podstoupení tohoto vyšetření. Pro zaměstnavatele je velmi užitečné vědět, kolik zaměstnanců již infekci prodělalo a pro kolik osob je koronavirus nadále rizikový. Za tímto účelem je vhodné vyšetřit IgG protilátky. V současné době je však strategie testování jiná – povinné se provádí testování antigenními testy s cílem hledat infekční osoby bez ohledu na imunitu lidí.

Cílem této pilotní studie bylo stanovit počet imunních osob po prodělané infekci na třech klinikách GENNET, s. r. o. Současně se antigenními testy zjišťovala infekce u neočkovaných osob, které neprodělaly COVID-19 nebo jej prodělaly před více než 3 měsíci.

Soubor zahrnoval 297 jedinců, z nichž 182 (61,3 %) nebylo očkováno a 115 (38,7 %) bylo po vakcinaci. Z neočkovaných mělo 71 (39 %) osob v anamnéze pozitivní test PCR, dalších 18 (9,9 %) mělo pozitivní IgG protilátky, aniž by věděly o prodělané infekci, a 38 (20,9 %) mělo negativní IgG protilátky. Zatím nevyšetřených bylo 55 (30,2 %) osob. Sečteme-li očkované s osobami s protilátkami, pak imunních bylo 74,3 % zaměstnanců kliniky GENNET Archa, 68 % zaměstnanců kliniky GENNET Kostelní a 58,1 % kliniky GENNET Liberec. Antigenním testem bylo ve 4 kolech vyšetřeno v průměru 153 osob (přičemž 60 z nich mělo protilátky). Infekce byla zjištěna u 2 osob. Obě patřily do skupiny bez vyšetřených protilátek. Žádná osoba s protilátkami neměla pozitivní antigenní test.

Lidé, kteří mají protilátky po očkování nebo po infekci, jsou vůči opakované infekci odolné a je u nich nízké riziko, že budou nadále virus šířit. Vyšetřením protilátek zaměstnavatelé získají lepší přehled o situaci na pracovištích. Na základě naší studie doporučujeme zrušit plošné antigenní testování u osob s protilátkami.

## KLÍČOVÁ SLOVA

COVID-19, SARS-CoV-2, protilátky, séroprevalence, antigenní test, test PCR

## SUMMARY

**Krátká Z. et al. COVID-19-free workplace: Measuring the level of antibodies against coronavirus as a basis for testing strategy in companies**

The Czech Republic is one of the countries most affected by the coronavirus pandemic – approximately 16% of the population had a positive PCR test, 2–3 times more people underwent infection without undergoing this examination. It is particularly useful for employers to know how many employees have already contracted the infection and for how many people are still at risk of the coronavirus infection. For this purpose, it is appropriate to examine IgG antibodies. However, the testing strategy is different at present – antigen testing is mandatory to look for infectious individuals, regardless of human immunity. The aim of the pilot study was to determine the number of immune individuals after infection at three clinics of GENNET s.r.o. At the same time, unvaccinated individuals who had not had COVID-19 or had undergone it more than three months ago were tested with antigen tests.

The cohort included 297 subjects, of whom 182 were not vaccinated (61.3%) and 115 subjects (38.7%) were after the vaccination. Of the unvaccinated, 71 people had in the past a positive PCR test (39%), another 18 people had positive IgG antibodies without infection (9.9%) and 38 people (20.9%) had negative IgG antibodies. So far, 55 persons (30.2%) have not been examined. If we add people vaccinated and people with antibodies, then 74.3% of employees of the GENNET Archa clinic, 68% of employees from the GENNET Kostelní clinic and 58.1% from the GENNET Liberec clinic were immune to infection. 153 individuals on average (60 of whom had antibodies) were tested for the antigen test in four rounds. The infection was detected in two people. Both belonged to the group without tested antibodies. No person with antibodies was tested positive for antigen. People who have antibodies after vaccination or infection are substantially less prone to infection and have a low risk of continuing to spread the virus. By examining antibodies, employers will gain a better overview of the situation in the workplace. Based on our study, we recommend including antibody testing into antiepidemic measures and limit antigen testing to seronegative individuals.

## KEYWORDS

COVID-19, SARS-CoV-2, antibody, seroprevalence study, antigen test, PCR test

## ÚVOD

Od podzimu 2020 se v Česku rychle zvyšoval počet lidí, kteří prodělali koronavirovou infekci. Ve třech vlnách přibývalo osob, které měly prokázanou infekci testem RT-PCR (dále jen PCR), dále osob, které prodělaly respirační onemocnění a testovány pomocí PCR nebyly, a nakonec osob, které infekci prodělaly asymptomaticky. K 25. 7. 2021 víme o 1,672 milionu osob, jež měly pozitivní test PCR (14). Není jisté, kolik dalších prodělalo infekci bez podstoupení tohoto vyšetření. Podíváme-li se na údaje publikované např. americkým Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC), pak v polovině března 2021 měly infekcí nejvíce zasažené státy USA 32% séroprevalencí (1). Postupně roste také počet osob očkovaných proti viru SARS-CoV-2. K 25. červenci 2021 bylo v Česku kompletně naočkováno přes 4,574 milionu osob (2). To vše přispívá k tomu, že se v pracovních kolektivech zvyšuje počet zaměstnanců, kteří jsou vůči infekci zcela nebo částečně odolní, a snižuje se tak významně riziko přenosu infekce na zaměstnance, kteří se zatím s infekcí nesetkali.

Problematiku kolektivní imunity mají velmi dobře procesně zvládnutou veterináři, kteří ji využívají při výskytu řady infekcí u hospodářských zvířat. V článku Sibleyho a Brownlieho. (3), který byl uveřejněn také na webu *proLékaře.cz* pod názvem „Veterináři by řídili COVID-19 jinak“ (12), se uvádí: „Většinou z nás je jasné, že toto onemocnění jen tak neodejde a COVID-19 bude po světě cirkulovat ještě léta. Jediná dlouhodobě účinná cesta jak jej dostat pod kontrolu je vytvořením imunity, a to buď vakcinací, nebo přímým kontaktem s nemocným. S vědomím, že zde vždy bude skupina zranitelných, kteří intenzivní péči a podporu zkrátka potřebovat budou. Odolnost je klíčová pro dlouhodobé zvládnutí onemocnění – je dána získáním imunity na základě řízeného vystavení se patogenu, vakcinací, nebo jejich kombinací. Žádná jednotlivé infekční onemocnění dosud lidstvo nezdecimovalo, vždy je zde od přírody dána určitá rozdílnost v odolnosti jedinců, která může odrážet jakousi vývojovou pojistku jak přežít. V případě řízené expozice (myšleno u zvířat – pozn. aut.) můžeme vždy určit zranitelnější jedince a chránit je, zatímco ti odolnější jsou exponováni a získávají imunitu. Vakcinace nám samozřejmě umožňuje zlepšovat odolnost, ale i ta má své limity. Dosud byla na světě eradikována pouze dvě virová onemocnění: mor skotu a pravé neštovice.“

Eticky kontroverzní téma „řízené promoženosti u lidí“ se v průběhu času do značné míry vyřešilo samo. Nyní se pomalu dostáváme do situace, kterou zmiňují autoři publikace tak, jak ji vnímají v kontextu veterinární praxe. Podle nich je možné předpokládat, že pokud je již podstatná část populace promožena, zbývá více prostředků na ochranu zranitelných osob. Důležité je, že v tom případě bychom mohli imunní jedince nechat žít bez významných ochranných opatření.

Dosud jsme uvažovali o epidemii v kontextu „svého“ města, okresu či kraje, respektive státu. Z praktického hlediska je ale vhodné již začít monitorovat počet imunních a k infekci citlivých osob v pracovních kolektivech. Dobrým modelem jsou zdravotnická zařízení, ve kterých mnoho zaměstnanců onemocnění COVID-19 již prodělalo a zároveň je v nich hodně lidí očkovaných. Informace o imunitě kolektivů umožňují managementu provést potřebná rozhodnutí, přizpůsobit preventivní opatření a připravit rizikové plány pro případ dalších vln infekce, které by mohly omezit chod jednotlivých oddělení. Stanovením protilátek proti SARS-CoV-2 můžeme zmapovat situaci na pracovištích a můžeme sledovat, jak s postupem času přibývá osob, které jsou vůči infekci tímto virem odolnější.

## CÍL PILOTNÍ STUDIE

Cílem pilotní studie bylo zmapování výskytu protilátek proti SARS-CoV-2 u zaměstnanců klinik GENNET a stanovením těchto protilátek identifikovat dosud rizikové jedince (osoby bez specifických IgG protilátek) a osoby imunní (se specifickými IgG protilátkami).

Dalším cílem bylo zmapovat výskyt infekce SARS-CoV-2 u osob s protilátkami a bez protilátek v rámci povinného testování pracovníků pomocí antigenního testu NADAL.

## METODIKA

Do projektu byli zařazeni všichni zaměstnanci, kteří jsou na klinikách GENNET Archa, Kostelní a Liberec zaměstnaní v hlavním pracovním poměru nebo na dohodu o provedení práce či dohodu o pracovní činnosti a na pracoviště docházejí. Tento seznam zahrnoval celkem 297 osob, z toho bylo 101 osob zaměstnaných na klinice A (GENNET Archa), 153 na klinice B (GENNET Kostelní) a 43 na klinice C (GENNET Liberec).

Očkovaných bylo celkem 115 (38,6 %) zaměstnanců: 31 na klinice A, 70 na klinice B, 14 na klinice C. Očkovaní byli lékaři, sestry a zaměstnanci laboratoří. 11 (9,6 %) ze 115 očkovaných osob prodělalo COVID-19 na podzim 2020.

## SBĚR KLINICKÝCH DAT

Vyšetření protilátek u zaměstnanců bylo dobrovolné. Před vyšetřením zaměstnanec vyplnil žádanku, ve které zaznamenal:

- identifikační údaje;
- výsledek případně provedeného PCR nebo antigenního testu a datum provedení;
- zda prodělal onemocnění COVID-19, s jakými příznaky a kdy;
- zda si je vědom kontaktu s pozitivní osobou (myšleno dlouhodobého – v rodině nebo na pracovišti).

Součástí žádanky byl i souhlas se zpracováním údajů pro účely studie.

## STANOVENÍ PROTILÁTEK

Stanovení protilátek bylo dobrovolné a probíhalo v termínu dle možností pracovníka. V případě kontroly protilátek po prodělaném onemocnění bylo doporučeno provést odběr nejdříve 3. týden po prvních známkách onemocnění. Kinetika tvorby protilátek je individuální – nelze přesně určit termín, kdy bude hladina protilátek nejvyšší; každý je tvoří jinak. Ze zkušenosti víme, že po 2 měsících již může docházet zejména u mladých lidí k poklesu protilátek pod prahovou hodnotu (*cut off*), a tvorba protilátek se tedy nemusí zachytit. Pokud byla jejich hladina po onemocnění stanovena příliš brzy, a proto byla nízká, bylo doporučeno odběr zopakovat za 2 týdny. Zajímalo nás, jak dlouho protilátky po onemocnění vydrží, proto jsme prováděli i opakovanou vyšetření přibližně ve 3měsíčním odstupu od nemoci, pokud měl daný zaměstnanec o další vyšetření zájem. Vyšetření bylo provedeno v Imunologické laboratoři GENNET, v níž jsme testování protilátek zavedli již na jaře 2020 (4).

Základním vyšetřením byla metoda ELISA Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 IgG proti antigenu S1 včetně RBD domény, proti níž se tvoří tzv. neutralizační protilátky. Výsledky se uvádějí jako poměr optické hustoty (OD – *optical density*) vzorku a kalibrátoru, přičemž poměry hodnot OD 0,8–1,1 jsou uváděny jako hraniční a > 1,1 jako pozitivní. Specifita

testu dosahuje 99,5 %, senzitivita 94,4 % (hodnoty uváděné výrobcem pro stanovení protilátek po 10 dnech od prvních klinických příznaků).

Dočasně (od 9. 12. 2020 do 15. 2. 2021) jsme z provozních důvodů vyšetřovali protilátky také metodou CMIA (*chemiluminescent microparticle immunoassay*) SARS-CoV-2 IgG Abbott na systému Alinity i v laboratoři VIDIA-DIAGNOSTIKA. Tyto IgG protilátky byly namířené proti nukleokapsidovému proteinu SARS-CoV-2. Hodnoty se uváděly v jednotkách RLU (*relative light units*) a stanovoval se poměr hodnot mezi vzorkem a kalibrátorem (index S/C). Za pozitivní byly považovány hodnoty > 1,4. Specifická podle údajů výrobce dosahuje 99,5 % a senzitivita 100 % u vyšetření prováděných po 14 dnech od prvních klinických příznaků.

Kromě screeningového stanovení IgG protilátek jsme od února 2021 zavedli doplňková vyšetření:

1. Anti-SARS-CoV-2 NCP ELISA IgG – stanovení protilátek IgG proti nukleokapsidovému proteinu (ELISA Euroimmun). Specifická vyšetření dosahuje 99,8 % a senzitivita 94,6 % (hodnoty uváděné výrobcem pro stanovení protilátek po 10 dnech od prvních příznaků).
2. Anti-SARS-CoV-2 IgA proti antigenu S1 (ELISA Euroimmun), jehož specifická dosahuje 98,3 % a senzitivita 96,9 % (10.–60. den od klinických příznaků; resp. 84,6 % po 2 měsících).

Tento soubor vyšetření protilátek jsme u vybraných osob s hraničními výsledky protilátek doplnili i vyšetřením testu aktivity buněčné imunity (IGRA, Euroimmun). Detailní vyšetření se prováděla při opakovaném odběru krve, pokud se v prvním vyšetření po prodělaném onemocnění nezjistily pozitivní IgG protilátky proti antigenu S1 nebo pokud byly zjištěny hraniční výsledky IgG u bezpříznakových osob.

### VÝSLEDKY PILOTNÍ STUDIE

V rámci pilotní studie jsme sledovali počty osob z těchto skupin:

1. **OČKOVANÍ:** 5 osob ze souboru bylo těsně před druhou dávkou vakcíny Pfizer/BioNTech, ostatní byli minimálně 2 týdny po druhé dávce téže vakcíny. Očkování bylo dobrovolné. Možnost nechat si stanovit protilátky před očkováním využilo 42 zaměstnanců (36,5 %), 7 z nich již dříve prodělalo infekci a mělo před očkováním jen nízké hladiny IgG protilátek, ostatní měli negativní protilátky.
2. **NEOČKOVANÍ – PCR-pozitivní:** Lidé, kteří měli v historii alespoň jeden pozitivní test PCR a infekci prodělali symptomatically nebo asymptomaticky.
3. **NEOČKOVANÍ – PCR-negativní:** Lidé, kteří neměli v historii pozitivní výsledek PCR (buď měli negativní výsledek, nebo dosud nebyli testováni).

Počty osob v jednotlivých skupinách se průběžně měnily v závislosti na ukončeném očkování, prodělaní infekce a zjištění protilátek. Uvedené výsledky jsou platné ke dni 28. 3. 2021.

Termín **osoba s pozitivními protilátkami** používáme, pokud měla dotyčná osoba alespoň 1× v minulosti zjištěnou hladinu protilátek IgG buď proti antigenu S1, nebo proteinu N nad hranici pozitivity uvedené výrobcem. V rámci hodnocení výsledků vyšetření u každé osoby sledujeme také vzestup či pokles protilátek oproti předchozímu výsledku. Pro tuto studii bylo zásadní dosažení pozitivivity IgG alespoň v 1 testu.

**Pozitivita PCR vyšetření** – zdrojem informací o pozitivitě PCR testu byla evidence personálního oddělení. PCR vy-

šetření bylo provedeno v různých laboratořích buď v blízkosti bydliště pacientů, nebo zaměstnanci mohli využít vyšetření v mikrobiologické laboratoři VIDIA-DIAGNOSTIKA. Celkem bylo evidováno 82 (27,6 %) osob s pozitivním výsledkem testu PCR (11 ze skupiny očkovaných a 71 ze skupiny neočkovaných).

Nelze spoléhat na to, že všechny osoby s pozitivním výsledkem testu PCR jsou imunní. Mohlo u nich dojít k prodělaní velmi slabé imunitní reakce nebo mohlo dojít k laboratorní chybě a vydání falešně pozitivního výsledku testu PCR. Abychom si byli jistí aktivovanou specifickou humorální imunitou, vyšetřovali jsme IgG protilátky po prodělané infekci. V rámci pilotní studie jsme se proto rozhodli provést dva různé způsoby hodnocení kolektivů. Metodicky opatrnější bylo stanovení počtu osob se **skutečnou imunitou**, tedy součet osob očkovaných a osob s pozitivními protilátkami. Metodicky odvážnější je stanovení počtu osob s **předpokládanou imunitou**, tedy součet osob očkovaných, osob s pozitivními protilátkami a všech osob, které měly PCR test pozitivní bez ohledu na výsledek vyšetření protilátek. Tento přístup je zatížený větším rizikem chyby.

### PŘEHLED IMUNNÍCH OSOB

Na **klinice A** bylo do studie zařazeno celkem 101 lidí (*tab. 1*). Ve skupině očkovaných byl jeden zaměstnanec, který prodělal minimálně 3 měsíce před očkováním infekci (jeho test PCR byl pozitivní), a mezi neočkovanými bylo 34 osob s pozitivním testem PCR.

**Skutečnou imunitu** na klinice A mělo zjištěno **65,3 %** zaměstnanců [(31 + 25 + 10) / 101] – jedná se o součet 31 očkovaných osob, 25 neočkovaných s pozitivním výsledkem testu PCR s prokázanými protilátkami a 10 osob s negativním výsledkem nebo neprovedeným testem PCR s prokázanými protilátkami. Součet imunních byl dělený celkovým počtem osob.

**Předpokládanou imunitu** mělo **74,3 %** zaměstnanců [(31 + 34 + 10) / 101] – jedná se o součet 31 očkovaných osob, 34 s pozitivním výsledkem testu PCR a 10 s negativním výsledkem testu PCR s protilátkami, dělený celkovým počtem osob.

Na **klinice B** bylo do studie zařazeno celkem 153 lidí (*tab. 2*).

Ve skupině očkovaných osob bylo 6 zaměstnanců, kteří minimálně 3 měsíce před očkováním prodělali koronavirovou infekci (jejich test PCR měl pozitivní výsledek), a mezi neočkovanými bylo 30 osob s pozitivním výsledkem testu PCR.

**Skutečnou imunitu** na klinice B mělo zjištěno **64,7 %** zaměstnanců [(70 + 25 + 4) / 153].

**Předpokládanou imunitu** mělo **68 %** zaměstnanců [(70 + 30 + 4) / 153].

Na **klinice C** bylo do studie zařazeno celkem 43 lidí (*tab. 3*).

Ve skupině očkovaných osob byli 4 zaměstnanci, kteří minimálně 3 měsíce před očkováním prodělali koronavirovou infekci (byli pozitivně testováni PCR), a mezi neočkovanými bylo 7 osob pozitivně testovaných PCR.

**Skutečnou imunitu** mělo na klinice C zjištěno **51,2 %** zaměstnanců [(14 + 4 + 4) / 43].

**Předpokládanou imunitu** mělo zjištěno **58,1 %** zaměstnanců [(14 + 7 + 4) / 43].

### ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ANTIGENNÍHO TESTOVÁNÍ ZAMĚSTNANCŮ V RÁMCI PLOŠNÉHO SCREENINGU

Na klinikách bylo v březnu 2021 prováděno povinné plošné antigenní testování pomocí stěru sliznice nosu antigenním testem NADAL COVID-19 Ag Test (Nal von minden

**Tab. 1** Počet očkových a neočkovaných osob s protilátkami a bez protilátek na klinice A

Očkováni/protilátky	IgG pozitivní	IgG hraniční	IgG negativní	Netestováno	Celkem
Očkovaní	0	0	0	31	31
Neočkovaní, PCR-pozitivní	21	4	1	8	34
Neočkovaní, PCR-negativní	10	0	16	10	36

**Tab. 2** Počet očkových a neočkovaných osob s protilátkami a bez protilátek na klinice B

Očkováni/protilátky	IgG pozitivní	IgG hraniční	IgG negativní	Netestováno	Celkem
Očkovaní	0	0	0	70	70
Neočkovaní, PCR-pozitivní	24	1	2	3	30
Neočkovaní, PCR-negativní	3	1	14	35	53

**Tab. 3** Počet očkových a neočkovaných osob s protilátkami a bez protilátek na klinice C

Očkováni/protilátky	IgG pozitivní	IgG hraniční	IgG negativní	Netestováno	Celkem
Očkovaní	0	0	0	14	14
Neočkovaní, PCR-pozitivní	4	0	1	2	7
Neočkovaní, PCR-negativní	3	1	8	10	22

GmbH, Německo, IVD). Vyšetření bylo provedeno u osob neočkovaných a u těch, které v předchozích 3 měsících neprodělaly COVID-19. Výrobce uvádí v příbalových informacích pro nazální vzorky senzitivitu 90,2 % a specifitu více než 99,9 %, kterou porovnával s výsledky RT-PCR. Počet testovaných osob se v každém z kol mírně lišil, v průměru se testovalo 150 osob na jedno kolo. Během 4 kol testování (608 testů) byly detekovány pouze 2 pozitivní osoby. Obě patřily do skupiny osob, které neměly vyšetřené protilátky.

### VÝSKYT INFEKCE NA KLINIKÁCH

V prvním půlroce epidemie byl výskyt infikovaných osob na klinikách nízký - onemocněly 3 tři osoby (v březnu a v srpnu 2020 celkem 2 osoby na klinice B, v dubnu 2020 1 osoba na klinice C). Od října 2020 se infekce na klinikách objevovala jak v ojedinělých případech, tak v klastrech. Za celou dobu epidemie bylo zjištěno 35 osob s pozitivním výsledkem testu PCR na klinice A, 36 pozitivních na klinice B a 11 na klinice C. Výskyt infekcí na jednotlivých klinikách je znázorněn na obr. 1. K nim je však nutné připočítat i osoby, které měly klinické příznaky, ale nebyly testovány pomocí testu PCR, u nichž jsme prodělanou infekci potvrdili později pomocí vyšetření protilátek.

U zaměstnanců z kliniky A, kteří měli test PCR provedený v mikrobiologické laboratoři VIDIA-DIAGNOSTIKA, jsme ověřili, zda šlo o infekci divokým kmenem SARS-CoV-2, nebo britskou variantou tohoto kmene (VOC202012/01). Ta se v Česku objevila pravděpodobně v prosinci 2020, postupně se rozšiřovala, až začala v průběhu března 2021 dominovat. Je charakterizována změnami v genech kódujících *spike* protein, a proto ji při rutinní diagnostice mohou odhalit pouze RT-PCR diagnostické soupravy, které na sekvenci v S proteinu cílí (např. souprava DB-1211 COVID-19 Multiplex RT-PCR kit firmy DIANA Biotechnologies, s. r. o.). Určení britské varianty viru je založeno na relativním posunu prahové hodnoty cyklu ( $C_t$  - *cycle threshold*) hodnoty *spike* proteinu oproti hodnotě  $C_t$  referenčního genu (např. ORFlab) (5).

V období od prosince 2020 do března 2021 bylo ve VIDIA-DIAGNOSTIKA vyšetřeno celkem 17 zaměstnanců kliniky A, z nichž 11 mělo divoký kmen a 6 britskou variantu. Šlo o 6 ze 7 členů klastru u pracovníků v administrativě z března 2021. Sedmý člen byl testován v jiné laboratoři a kmen neznáme. Zaměstnanci infikovaní britskou variantou byli v kontaktu

s ostatními zaměstnanci kliniky, ale nedošlo k reinfekcím u již dříve nemocných či očkových osob. Laborantka z imunologické laboratoře, která se v tomto týdnu také nakazila, nebyla s těmito osobami v kontaktu, šlo tedy nikoliv o přenos nákazy, ale o paralelní výskyt.

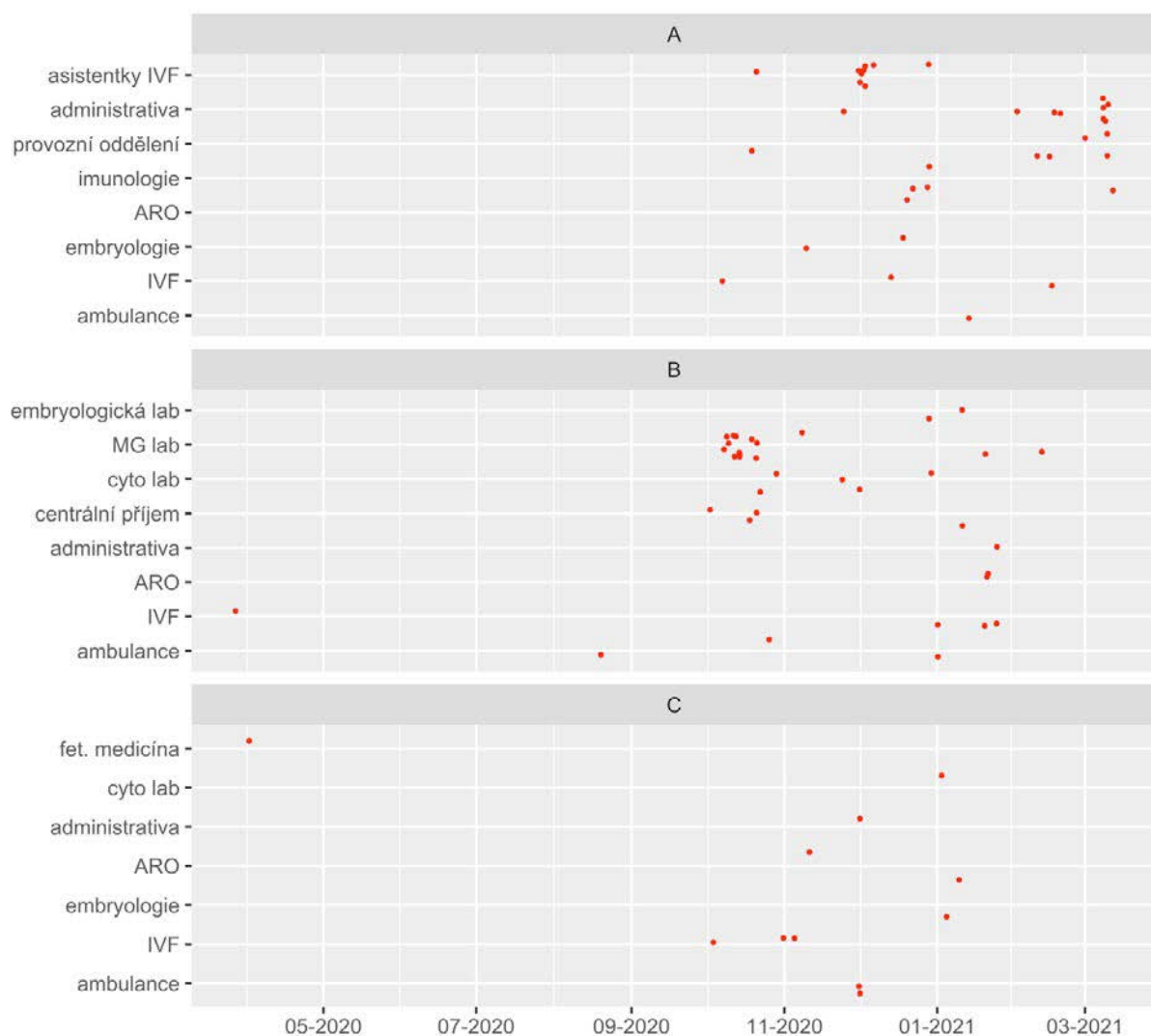
### DISKUSE

Cílem našeho projektu bylo zmapovat vývoj epidemie na klinikách GENNET a zjistit, jaký podíl zaměstnanců má protilátky, tedy jsou již imunní, resp. méně náchylní k infekci, a jaký podíl protilátky nemá, tedy je vůči infekci naivní a nadále ohroženější. Studie nebyla zaměřena na hodnocení odolnosti jednotlivých osob vůči reinfekci, nejsou proto ani uváděny konkrétní koncentrace protilátek. Cílem publikace je poskytnout návod, jak se dá zhodnotit celková situace na pracovišti po prodělané epidemické vlně.

Z celkového počtu 297 zaměstnanců zahrnutých do pilotní studie bylo 115 (38,7 %) osob očkováno, je tedy možné je považovat za imunní. Ze zbylého počtu 182 osob mělo 71 (23,9 %) zaměstnanců prodělané onemocnění COVID-19, jež bylo potvrzené pozitivním výsledkem testu PCR, a dalších 18 (6,1 %) mělo zjištěno IgG protilátky proti koronaviru. O výskytu protilátek nemáme od 55 (18,5 %) osob k dispozici informace, z nichž část byla bez známé historie prodělaní nemoci a 13 (4,4 %) osob onemocnění prodělalo.

Podíváme-li se na jednotlivé kliniky, nejvyšší počet osob s předpokládanou imunitou je mezi zaměstnanci kliniky A (74,3 %), podobná je situace u zaměstnanců kliniky B (68 %), ale méně imunních osob je zatím u zaměstnanců kliniky C (58,1 %). Je velkou otázkou, na kterou odborníci stále ještě hledají odpověď, zda i nízké hladiny protilátek znamenají, že dotyčné osoby jsou dostatečně chráněné. Proto na tuto pilotní studii navážeme další, ve které budeme sledovat, zda se u zaměstnanců budou v dalším období objevovat opakované infekce koronavirem SARS-CoV-2. Zároveň budeme pokračovat v opakovaném vyšetřování protilátek a sledovat jejich množství.

O tom, jak je přínosná specifická imunita po prodělaném onemocnění pro snížení rizika přenosu infekcí, svědčí práce Lumleyové et al. (6). Autoři v ní sledovali zdravotníky, z nichž část byla po prodělaném onemocnění a měla protilátky (1265 osob na počátku a dalších 88 v průběhu studie) a část z nich se



A: Pozitivní v čase od 07.10.2020 do 12.03.2021, n = 35  
 B: Pozitivní v čase od 27.03.2020 do 12.02.2021, n = 36  
 C: Pozitivní v čase od 01.04.2020 do 05.01.2021, n = 11

**Obr. 1** PCR-pozitivní osoby na klinice Archa (A), Kostelní (B) a Liberec (C) v čase.

Na klinice A bylo 35 osob s pozitivním výsledkem PCR testu, na klinice B 36 a na klinice C 11. Jednotlivé případy jsou zobrazené po jednotlivých odděleních tak, aby byl vidět klastrový výskyt infekce na klinice A v prosinci a březnu a na klinice B v říjnu. Na klinice C byly zaznamenány jen jednotlivé výskyt infekce.

s infekcí ještě nesetkala, a neměli tedy protilátky (12,5 tisíce zaměstnanců). Zaměstnancům nemocnice byly na začátku studie stanoveny IgG protilátky proti antigenu S a proteínu N. V průběhu studie, která trvala 31 týdnů, bylo opakovaně prováděn test PCR ke zjištění infekce SARS-CoV-2. Mezi osobami s protilátkami byly během studie odhaleny pouze 3 osoby s pozitivním výsledkem, z nichž 1 měla mírný průběh reinfekce a 2 měly asymptomatickou infekci. Mezi osobami bez protilátek bylo zjištěno 223 osob s pozitivním výsledkem testu (100 asymptomatických, 123 symptomatických). Byla mezi nimi i malá skupina osob, které onemocněly COVID-19, ale nevytvořily dostatečné množství protilátek. Také tyto osoby byly imunní a neměly zjištěnou reinfekci.

Podobně v multicentrické prospektivní studii Hallové et al. (7) bylo sledováno více než 25 tisíc zdravotníků, z nichž 8 tisíc mělo prodělanou infekci. Autoři zjistili, že osoby, které prodělaly infekci, měly o 84 % nižší riziko, že znovu onemocní, než ty, které ještě infekci neměly. Infekce u většiny indukovala efektivní imunitu.

Nízké riziko reinfekcí po prodělaném onemocnění COVID-19 zmiňuje i Česká vakcinologická společnost ČLS JEP ve svých doporučeních k očkování (8): „Doba protektivní imunity po prodělaném onemocnění COVID-19 není známa a tato imunita není navozena u všech osob po prodělané infekci. Na druhou stranu symptomatická reinfekce během 3–6 měsíců je podle dostupných údajů málo pravděpodobná.“ Podle informací Státního zdravotního ústavu

(SZÚ) bylo ke konci června 2021 nahlášeno 2026 opakovaných symptomatických infekcí z 1,654 milionu primoinfekcí (9). Reinfekece byla tedy zjištěna přibližně u 1 člověka z 800 nemocných.

Efekt očkování na pokles záchyťů případů s pozitivním výsledkem testu PCR sledovali v izraelské klinické studii Daganové et al. (10). Autoři porovnávali výskyt infekce u takřka 600 tisíc lidí, kteří byli v období od prosince 2020 do února 2021 očkováni vakcínou BNT162b2 mRNA Covid-19 (Pfizer/BioNTech), a u 600 tisíc kontrol, které očkovány nebyly. Účinnost vakcinace byla porovnávána v období 14–20 dní po první dávce a  $\geq 7$  dní po druhé dávce. Po první dávce vakcíny byla účinnost vakcinace na pokles výskytu infekce 46 % (95% interval spolehlivosti [IS] 40–51 %) a po druhé dávce 92 % (95% CI 88–95 %). Po první dávce byla účinnost vakcinace z hlediska výskytu symptomatického onemocnění COVID-19 57 % (95% IS, 50–63 %) a po druhé dávce 94 % (95% CI 87–98 %). Lidé, kteří jsou očkováni, tedy nejsou zcela chráněni proti výskytu infekce, ale riziko infekce je u nich zejména po druhé dávce velmi nízké.

Výskyt protilátek po vakcinaci sledoval v další izraelské studii Abu Jabala et al. (11). Hladina IgG protilátek byla u skupiny 514 pracovníků ve zdravotnictví stanovena 21 dní po podání první dávky vakcíny Pfizer/BioNTech. Jejich tvorba po první dávce byla potvrzena u 92 % osob. Do studie bylo zahrnuto také 17 osob, které již COVID-19 prodělaly. U těchto osob došlo po první dávce k navýšení hladiny IgG.

Testování imunních osob antigenními testy v případě, že tyto osoby nemají známky akutní infekce, postrádá smysl, jelikož už nejsou „významně infekční“. Získaná imunita (jak buněčná, tak humorální) je dlouhodobá a může trvat řadu měsíců až let. Důležité je specifickou imunitu po prodělané infekci prokázat včasným imunologickým vyšetřením. To je možné, pokud testujeme protilátky, ať už screeningově 1x za 3 měsíce (tímto screeningem zachytíme asymptomaticky prodělanou infekci) nebo ideálně 2–8 týdnů po prodělaném onemocnění. Testy protilátek není nutné často opakovat a trvat na dlouhodobé pozitivitě. Hladiny dříve či později přirozeně poklesnou, ale po opakovaném styku s koronavirem dochází k aktivaci sekundární imunitní odpovědi, tedy paměťových plazmatických buněk, a k produkci nových specifických protilátek. Podle doporučení CDC jsou lidé, kteří byli v kontaktu s infekční osobou a mají pozitivní IgG protilátky (s výsledkem ne starším než 3 měsíce), považováni za imunní a nemusejí být v karanténě, pokud nemají klinické projevy onemocnění (13).

Domníváme se, že antigenní testování u osob, které již onemocnění prodělaly a mají protilátky, není vhodnou strategií v prevenci šíření onemocnění. Jedná se také o velmi nákladné opatření. Při vysoké séroprevalenci je vhodné nejprve provést vyšetření protilátek a poté antigenně testovat pouze osoby bez protilátek. Tito lidé mají vyšší pravděpodobnost, že budou infikováni virem SARS-CoV-2, mohou virus po nějakou dobu šířit a sami mohou onemocnět. Lidé s protilátkami představují velmi malé riziko pro společnost a ani pro ně samotné infekce není zásadním problémem. Tímto screeningovým vyšetřením se dají ušetřit značné finanční prostředky, a hlavně má zaměstnavatel k dispozici data o reálném riziku šíření infekce na jednotlivých odděleních. Může tak lépe plánovat další opatření, provoz na pracovištích, očkování apod., a tím šetřit další náklady.

## ZÁVĚRY

Z prvních závěrů naší pilotní studie vyplývá, že situace se na našich třech klinikách výrazně liší. Vyšší počet osob, které se již s infekcí setkaly, bylo na pražských klinikách než na klinice liberecké. Skutečný stav „kolektivní imunity“ budeme znát po dokončení testování protilátek u všech našich zaměstnanců. Na základě výsledků jsme byli schopni identifikovat riziková oddělení, ve kterých se vyskytovali ve vyšším počtu lidé bez protilátek.

Studii jsme chtěli upozornit na vysoký podíl imunních osob na pracovištích. Tento závěr nelze zobecnit, ale je vhodné se této problematice dále věnovat. Další pozorování ukáže, zda na našich klinikách také pro dosud neimunní osoby kleslo riziko, že se v práci nakazí od kolegů. Domníváme se, že monitorování protilátek umožňuje managementu proaktivně řešit celkovou situaci na pracovišti a připravit krizová řešení tam, kde by bylo imunních osob málo. Cílem další práce, která bude více imunologicky zaměřená, bude zhodnocení kinetiky tvorby protilátek v delším časovém horizontu a popis reinfekcí, pokud u zaměstnanců v dalším období nastanou.

Plošně prováděné antigenní testy jsou za současné situace zbytečné, jelikož incidence infekce je velmi nízká a zachyt osob s pozitivním výsledkem testu PCR je minimální. Osoby s protilátkami mají minimální riziko, že opakovaně onemocní. Své místo má testování PCR (případně kvalitními antigenními testy) pouze v případě výskytu klinických příznaků u pracovníků a při preventivním otestování osob, jež s nimi byly v kontaktu.

## Poděkování

Studie séroprevalence byla financována klinikou GENNET, s. r. o. Vyšetření protilátek IgG anti-N bylo umožněno díky dodání souprav zdarma společností Dynex v rámci verifikační studie testů IGRA společnosti EUROIMMUN. Statistická analýza byla částečně podpořena MUNI/A/1615/2020 a RVO:67985807.

Děkujeme všem účastníkům této studie, kteří si dobrovolně nechali otestovat protilátky a s velkým zájmem sledují vývoj poznatků v této problematice.

## Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. CDC. Nationwide Commercial Laboratory Seroprevalence Survey. *Centers for Disease Control and Prevention*, 2021 Jul 15. Dostupné na: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#national-lab>
2. MZ ČR. COVID-19: Přehled očkování. Onemocnění aktuálně: Přehled aktuálních informací o nemocech v České republice. *Ministerstvo zdravotnictví ČR*, 25. 7. 2020. Dostupné na: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/vakcinace-cr>
3. Sibley S, Brownlie J. Vets would not manage COVID-19 this way. *Vet Rec* 2020; 186: 462–463.
4. Krátká Z, Luxová Š, Malíčková K, et al. Testování COVID-19 – co bychom měli mít na paměti. *Časopis lékařů českých* 2020; 159: 72–77.
5. Hošek P, Hrubá D. Britská mutace nového koronaviru v rutinní diagnostické laboratoři (v recenzním řízení).
6. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, et al. Oxford University hospitals staff testing group. antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. *N Engl J Med* 2021; 384: 533–540.

**7. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al.; SIREN Study Group.** SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet* 2021; 397: 1459–1469.

**8. ČVS.** Doporučení pro očkování proti onemocnění COVID-19 ze dne 11. 3. 2021. *Česká vakcinologická společnost ČLS JEP*, 11. 3. 2021. Dostupné na: <https://vakcinace.eu/doporučení-a-stanoviska>

**9. SZÚ.** Absolutní počet potvrzených reinfekcí covid-19 v ČR přesáhl dva tisíce, frekvence výskytu zůstává nízká. *Státní zdravotní ústav*, 15. 7. 2021. Dostupné na: [www.szu.cz/tema/prevence/absolutni-pocet-potvrzenych-reinfekci-covid-19-v-cr-presahl](http://www.szu.cz/tema/prevence/absolutni-pocet-potvrzenych-reinfekci-covid-19-v-cr-presahl)

**10. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al.** BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021; 384: 1412–1423.

**17. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beirutí K, et al.** Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro Surveill* 2021; 26: 2100096.

**12.** Veterináři by řídili COVID-19 jinak. *proLékaře.cz*, 30. 11. 2020. Dostupné na: [www.prolekare.cz/covid-19/veterinari-by-ridili-covid-19-jinak-125117](http://www.prolekare.cz/covid-19/veterinari-by-ridili-covid-19-jinak-125117)

**13. CDC.** Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. *Centers for Disease Control and Prevention*, 2021 Mar 17. [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html)

**14. Komenda M, Karolyi M, Bulhart V a kol.** COVID-19: Přehled aktuální situace v ČR. Onemocnění aktuálně. *Ministerstvo zdravotnictví ČR*, 25. 7. 2020. Dostupné na: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**RNDr. Zuzana Krátká, Ph.D.**

Imunologická laboratoř GENNET, s. r. o.

Na Poříčí 26, 110 00 Praha 1

Tel.: 242 456 845

e-mail: [zuzana.kratka@gennet.cz](mailto:zuzana.kratka@gennet.cz)

