

Pokles hladiny neutralizačních protilátek proti SARS-CoV-2 po očkování u seniorů: výsledky observační studie v Jihomoravském kraji

Mravčík V.^{1,2}, Husa P.^{3,4}, Kumpanová Valachovičová S.², Vobořil J.²

¹Klinika adiktologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

²Společnost Podané ruce, Brno

³Klinika infekčních chorob, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

SOUHRN

Úvod: Porozumění imunitní odpovědi po očkování proti SARS-CoV-2 je pro kontrolu pandemie covid-19 zásadní. Nedávné studie ukazují, že humorální imunita vyvolaná očkováním nemusí být dlouhodobá a je slabší u seniorů.

Metodika a materiál: Na přelomu června a července 2021 bylo na protilátky proti SARS-Cov-2 v Jihomoravském kraji jednorázově testováno 653 seniorů (426 žen a 197 mužů v průměrném věku 74 let) v době 9 až 161 dní po druhé dávce vakcíny (558 Pfizer-BioNTech, 28 Moderna, 36 AstraZeneca, 1 Johnson & Johnson). Vzorky plné kapilární krve byly vyšetřeny dvěma point-of care imunofluorescenčními testy systému iCHROMA™ II: (1) COVID-19 Ab proti směsi nukleokapsidových a Spike proteinů SARS-CoV-2 (IgM Ab, IgG Ab) a (2) COVID-19 nAb proti S1-RBD proteinu (nAb). Výsledky byly analyzovány ve vztahu k pohlaví, věku, typu vakcíny a předchozím onemocnění covid-19.

Výsledky: Naše výsledky ukazují vysokou variabilitu protilátkové odpovědi, naznačují však celkově poměrně slabou a snižující se protilátkovou odpověď v prvních cca 6 měsících po očkování. V celém souboru mělo pozitivní virus-neutralizační protilátky (nAb) pouze 58,4 % osob (95% CI: 54,6–62,3). Hladina se snižovala s časem od očkování – ve 4. a 5. měsíci po očkování mělo pozitivní nAb pouze 41,1 % (95% CI: 30,9–51,3), resp. 15,4 % (95% CI: 1,5–29,3) očkovaných. Nižší protilátkovou odpověď vykazovali senioři ve starších věkových skupinách, očkovaní vakcínou AstraZeneca a ti, kteří neprodělali onemocnění covid-19 v minulosti.

Závěr: Protilátková odpověď po očkování proti SARS-CoV-2 u seniorů byla poměrně slabá a snižovala se v prvních 6 měsících po očkování. Přestože je humorální imunita komplexní a buněčná imunitní paměť je klíčovým prvkem humorální odpovědi po expozici divokému viru, naše výsledky naznačují, že humorální imunita vyvolaná vakcínou nemusí být dlouhodobá. Obzvláště ohrožení jsou senioři ve vysokém věku, kteří dosud neprodělali přirozenou infekci SARS-CoV-2. Toto zjištění je relevantní pro úpravu vakcinačních strategií ve vybraných populačních skupinách s ohledem na zařazení posilovací dávky. Je vhodné sledovat protilátkovou odpověď a komplexní imunitní odpověď po očkování proti SARS-CoV-2 v delším časovém horizontu.

KLÍČOVÁ SLOVA

covid-19 – SARS-CoV-2 – imunitní odpověď – protilátka – vakcína

ABSTRACT

Mravčík V., Husa P., Kumpanová Valachovičová S., Vobořil J.: Decreasing neutralization antibody levels following vaccination against SARS-CoV-2 in the elderly: an observational study in Southern Moravia, Czech Republic

Introduction: Understanding the immune response after SARS-CoV-2 vaccination is essential to control the COVID-19 pandemic. Recent studies indicate that vaccine-induced humoral immunity may not be long-lasting and is weaker in the elderly.

Methodology and Sample: At the turn of June and July 2021, 653 seniors (426 women and 197 men with a mean age of 74 years) were tested once for antibodies against SARS-Cov-2 in the South Moravian Region between 9 and 161 days after the second dose of vaccine (558 Pfizer -BioNTech, 28 Moderna, 36 AstraZeneca, 1 Johnson & Johnson). Samples of the whole capillary blood were tested in two point-of-care iCHROMA™ II immunofluorescence assays: (1) COVID-19 Ab against mix of SARS-CoV-2 nucleocapsid and spike proteins (IgM Ab, IgG Ab) and (2) COVID-19 nAb against S1-RBD protein (nAb). Results were analysed in relation to gender, age, vaccine type, and past COVID-19 disease.

Results: Our results show high variability in the antibody response but indicate an overall relatively weak and decreasing antibody response in the first six months after vaccination. Only 58.4% (95% CI: 54.6-62.3) of subjects had virus neutralizing antibodies (nAb). The level of nAb decreased with time from vaccination - at post-vaccination months 4 and 5, nAb were only detected in 41.1% (95% CI: 30.9-51.3) and 15.4% (95% CI: 1.5-29.3) of subjects, respectively. Vaccinees in older age groups, those vaccinated with AstraZeneca, and naive individuals showed a lower antibody response.

Conclusion: The antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in the elderly was relatively weak and decreased in the first six months after vaccination. Although humoral immunity is complex and cellular immune memory is a key element of the humoral response after exposure to the wild virus, our results suggest that vaccine-induced humoral immunity may not be long-lasting. The oldest

age groups who have not acquired natural SARS-CoV-2 infection are particularly at risk. This finding is relevant for adjusting vaccination strategies in selected population groups to include a booster dose. More research into the antibody response and the complex immune response after vaccination against SARS-CoV-2 over longer time is needed.

KEYWORDS

COVID-19 – SARS-CoV-2 – immune response – antibody – vaccine

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2022;71(1):9–20

ÚVOD

Epidemie covid-19 (infekce způsobená novým koronavirem SARS-CoV-2) začala v Číně na konci prosince 2019 a postupně se rozšířila do celého světa. Dne 11. března 2020 WHO vyhlásila covid-19 za pandemii [1]. Ke dni 12. června 2021 bylo celosvětově hlášeno více než 176 milionů případů covid-19 a 3,8 milionu úmrtí [2]. Česká republika s více než 1,6 miliony případů covid-19 a 30 tisíci úmrtí obsadila celosvětově nelichotivé třetí a čtvrté místo [3].

Očkování proti SARS-CoV-2 je nezbytnou součástí strategie kontroly šíření covid-19. Prvními a nejčastěji používanými vakcínami ve světě i v České republice byly vakcíny mRNA vyvinuté společnostmi Moderna a Pfizer-BioNTech. Obsahují mRNA kódující Spike protein SARS-CoV-2 izolovaný na počátku epidemie v čínském Wu-chanu obalenou v lipidových nanočásticích. Vakcína mRNA-1273 (Moderna) vykazovala 94% (95% CI: 89,3–96,8%) účinnost při prevenci onemocnění covid-19 s nástupem nejméně 14 dnů po druhé injekci [4] a BNT162b2 (Pfizer -BioNTech) prokázala srovnatelnou účinnost 95 % (95% CI: 90,3–97,6%) po dobu nejméně 7 dnů po druhé injekci [5] v klinických studiích fáze 3. K dispozici jsou však pouze omezené údaje o intenzitě a trvání protilátkové odpovědi, imunitní odpovědi vůbec a o účinnosti očkování mRNA z reálné praxe.

Studie zabývající se imunitní odpovědí po infekci SARS-CoV-2 ukazují, že humorální odpověď je komplexní a každá složka má svou odlišnou kinetiku. Bylo pozorováno, že sérové protilátky anti-SARS-CoV-2 vrcholí v prvních 2–3 týdnech po infekci a poté vykazují rychlý pokles hladiny během několika měsíců po infekci a že produkce Spike-specifických paměťových B buněk může být omezena [6, 7]. Nedávná studie u pacientů s mírnou infekcí v minulosti (n = 77) zjistila rychlý pokles protilátek proti Spike proteinu SARS-CoV-2 v prvních čtyřech měsících po infekci a poté pozvolněji během následujících sedmi měsíců. Nicméně protilátky zůstaly detekovatelné nejméně 11 měsíců po infekci a sérové titry byly korelovány s koncentrací Spike-specifických paměťových B lymfocytů získaných z aspirátů kostní dřeně a cirkulující B buňky byly detekovány také v plazmě rekonvalescentů [8]. V jiné studii se ukázalo, že 6–8 měsíců po infekci byly titry IgG protilátek proti Spike proteinu relativně stabilní a hladina Spike-specifických paměťových B buněk se zvyšovala [9]. Přesto existují obavy, že hladina protilátek a koncen-

trance cirkulujících paměťových B buněk v plazmě se snižuje, a tudíž že humorální imunita po infekci SARS-CoV-2 může být poměrně krátkodobá i přes existenci imunitní paměti B lymfocytů přetrvávajících u rekonvalescentních pacientů v orgánových kompartmentech.

Studie, které sledují imunitní odpověď po očkování v reálné situaci v praxi, ukazují podobný obrázek poklesu protilátkové imunity po očkování, slabší imunitní odpověď a také vyšší podíl non-responderů u starších jedinců. Studie, která modelovala pokles hladiny protilátek po očkování, zjistila poločas rozpadu protilátek v rozmezí od 43 do 173 dnů v závislosti na použitém sérologickém testu a statistickém modelu [10]. Studie, která zkoumala dynamiku protilátkové odpovědi u 200 osob očkováných vakcínou Pfizer-BioNTech po dobu 3 měsíců po očkování, ukázala, že vrchol titru protilátek byl dosažen v průměru po 36 dnech po očkování a poločas rozpadu protilátek byl 55 dní u osob, které před očkováním nebyly infikovány divokým virem, a u osob, které infekci před očkováním prodělaly, dosáhla hladina protilátek vrchol po 24 dnech a poločas rozpadu protilátek byl 80 dní; u obou skupin byl přes celkově robustní protilátkovou odpověď pozorován významný pokles hladiny protilátek po 3 měsících od druhé dávky [11]. V jiné studii se rovněž ukázalo, že ačkoli byla humorální odpověď celkově robustní a neutralizační protilátky se vytvořily u většiny očkováných, jejich hladina v prvních 6 týdnech po úplné vakcinaci klesla a byla nižší u starších jedinců [12]. Horší odpověď na očkování ve starším věku potvrzují i další studie. Neutralizační protilátky po druhé dávce vakcíny byly detekovatelné pouze u 69 % osob starších 80 let ve srovnání s 98 % ve skupině mladších 60 let [13]. Prokázala se také nižší aktivita paměťových B buněk se zvyšujícím se věkem [14].

Ačkoli klinické studie prokázaly vysokou účinnost mRNA vakcín, je důležité vzít v úvahu účinnost vakcinace v praxi. Analýza téměř 4 tisíc zdravotnických pracovníků ze Spojených států očkováných vakcínou mRNA-1273 (Moderna) a BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) od prosince 2020 do března 2021 ukázala 90% účinnost proti infekci SARS-CoV-2 po úplné imunizaci ≥ 14 dní po druhé dávce [15]. Celonárodní studie analyzující údaje ze Skotska od prosince 2020 do února 2021 zjistila 91% účinnost proti nemoci covid-19 a snížení počtu hospitalizací pro covid-19 po 28–34 dnech po očkování [16]. V Izraeli byla v celonárodní studii během čtyř měsíců očkování od ledna do dubna 2021 zjištěna 95% účinnost proti infekci

SARS-CoV-2 a ještě vyšší účinnost (97–98%) byla zjištěna proti symptomatickému onemocnění, hospitalizaci pro závažný stav nebo úmrtí [17]. Nedávná regionální studie ze Španělska však ukázala nižší účinnost 66% proti infekci SARS-CoV-2 (82% proti symptomatické infekci a 95% proti hospitalizaci po druhé dávce) a ukázala nižší účinek vakcín ve starších věkových skupinách ≥ 60 let [18].

Zásadní otázkou je, jaká hladina postvakcinačních protilátek poskytuje dostatečnou ochranu proti infekci. Analýza, která srovnávala protilátkovou odpověď a efektivitu vakcín s výsledky u rekonvalescentů odhadla, že hladiny na úrovni 20 % (95% CI: 14–28) průměrné hladiny u rekonvalescentů poskytují 50% ochranu proti infekci a hladiny na úrovni 3 % (95% CI: 0,7–13) proti závažnému průběhu infekce [19].

Kromě toho, výskyt nových mutací viru SARS-CoV-2 cirkulujících v populaci (tzv. variants of concern, VOC) vyvolal celosvětové otázky ohledně účinnosti očkovací strategie. Nověji dokončené klinické studie vakcín na bázi adenoviru (AstraZeneca a Johnson & Johnson), vakcín na bázi nanočástic (Novavax) a vakcín s inaktivovanými proteiny (Coronavac) prokázaly sníženou účinnost proti mírnému až středně závažnému onemocnění covid-19, zejména v zemích s vysokou prevalencí VOC, jako jsou Jižní Afrika a Brazílie. To naznačuje, že VOC rezistentní vůči protilátkám proti Spike proteinu původního Wuhan-ského viru mohou unikát imunitní odpovědi vyvolané očkováním [20]. Zejména tzv. trojitě mutace v doméně vazebného receptoru Spike proteinu (především tzv. jihoafrická, brazilská nebo indická) jsou přenositelnější, více patogenní a virulentní a představují vážné obavy ohledně účinnosti aktuálně používaných vakcín [21–23].

Otázka postvakcinační imunitní odpovědi je proto kritická s ohledem na klesající hladiny neutralizačních protilátek v řádu měsíců po očkování, s ohledem na celkově slabší imunitní odpověď u seniorů a s ohledem na rostoucí význam VOC v epidemiologii SARS-CoV-2.

V tomto článku uvádíme údaje z diagnostického screeningu protilátek proti SARS-CoV-2 u seniorů očkováných 2 dávkami vakcín proti SARS-CoV-2 v Jihomoravském kraji.

METODIKA A MATERIÁL

Soubor

V období od 9. června do 2. července 2021 bylo provedeno jednorázové vyšetření protilátek proti SARS-CoV-2 u 653 osob očkováných dvěma dávkami vakcín Moderna, Pfizer-BioNTech, AstraZeneca a Johnson & Johnson v době 9–161 dní po druhé dávce. Testování bylo provedeno komunitním testovacím centrem Společnosti Podané ruce v Brně, které provádí antigenní (Ag) testy na přítomnost SARS-CoV-2. Testované osoby byly vybrány dvěma způsoby. Přímou se oslovil domov seniorů v Jihomoravském kraji, kde bylo testováno 135 klientů. Domov seniorů byl vybrán z toho důvodu, že klienti dostali první

dávku očkování na začátku roku 2021 a od druhé dávky vakcíny po odběr protilátek tedy uběhl delší časový úsek. Dále byla možnost testování protilátek lokálně inzerována ve sdělovacích prostředcích a část testovaných tvořily osoby, které se k testování samy dostavily. Se všemi vyšetřenými byl vyplněn krátký dotazník s demografickými údaji (pohlaví, věk) a anamnestickými údaji o očkování (typ vakcíny, datum prvního a druhého očkování) a prodělání onemocnění covid-19 v minulosti (potvrzeno PCR, susp. onemocnění bez PCR potvrzení, neprodělal). Testování proběhlo anonymně, všichni účastníci obdrželi informace o testování a poskytli konkludentní souhlas s účastí.

Testy

Byl použit systém iCHROMA™II společnosti Boditech Med Inc. Jde o stolní imunofluorescenční testovací soupravu pro provádění rychlé diagnostiky na principu Time-resolved Fluorescent Lateral Flow Immunoassay (TRFLFA). Byly použity dva testy:

1. iCHROMA™ COVID-19 Ab používá sendvičovou imunodetekční metodu. Fluorescenčně značené konjugáty směsi nukleokapsidy a Spike proteinu SARS-CoV-2 ve vysušeném detekčním pufru se váží na protilátku (Ab) ve vzorku, tvoří komplexy protilátka-antigen a migrují na nitrocelulózkové matici, kde jsou zachyceny imobilizovaným IgM a IgG. Čím více komplexů antigen-protilátka je zachyceno, tím je fluorescenční signál silnější. ICHROMA™ měří sílu fluorescenčního signálu, přičemž hodnoty $< 0,9$ jsou interpretovány jako negativní, hodnoty 0,9–1,1 jako mezní (neurčitě) a hodnoty $> 1,1$ jsou interpretovány jako pozitivní.

2. Test iCHROMA™ COVID-19 nAb je specifický test pro neutralizační protilátky (nAb) proti Spike proteinu SARS-CoV-2 v doméně vazebného receptoru (S1-RBD). Využívá kompetitivní imunodetekční metodu, kdy neutralizační protilátka ve vzorku se váže na fluorescenčně značený antigen S1-RBD v detekčním pufru a vytvořený komplex migruje nitrocelulózkovou maticí, na kterou je vázán protein receptoru ACE-2. Vazba fluorescenčně značeného antigenu na ACE-2 interferuje s jeho vazbou na neutralizační protilátky. Čím více neutralizačních protilátek ve vzorku je, tím méně volného značeného antigenu zůstává, což vede k inhibici fluorescenčního signálu. Pracovní rozsah inhibice je 10–100 % s inhibicí ≥ 30 % interpretovanou jako pozitivní výsledek.

Výrobce deklaruje 95,8% citlivost a 97,0% specifitu pro iCHROMA™ COVID-19 Ab a 91,9% citlivost a 100,0% specifitu pro test COVID-19 nAb. Existují srovnávací údaje o iCHROMA™ COVID-19 IgG Ab s testem Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG, které ukazují celkovou shodu 95 %, s citlivostí 100 % a specificitou 90 % [24]. K vyšetření byla použita plná kapilární krev.

Analýza dat

Oba testy jsou semikvantitativní, při analýze jsme použili jak semikvantitativní (síla signálu TRFLFA, respektive

jeho inhibice), tak kvalitativní (N = negativní, P = pozitivní, I = neurčitý) výsledek. Postvaccinační období bylo rozděleno do čtyřtýdenních intervalů, ve kterých byly zkoumány kvantitativní a kvalitativní výsledky protilátek v závislosti na pohlaví, věku (≤ 74 , 75+), typu vakcíny a prodělaném onemocnění covid-19 v minulosti (potvrzené/susp.; bez onemocnění). Data byla analyzována v IBM SPSS Statistics 25; 95% intervaly spolehlivosti (95% CI) pro frekvence jsou konstruovány na základě aproximace normálním rozdělením, pro průměrné hodnoty pomocí jednovýběrového t-testu.

VÝSLEDKY

Charakteristiky souboru

Soubor tvořilo 623 osob (426 žen, 197 mužů) ve věku 54–101 let (ženy 54–101, průměr 74,0, medián 72; muži

63–97, průměr 73,8, medián 73). Vakcínou Pfizer-BioNTech bylo očkováno 558, Moderna 28, AstraZeneca 36 osob a vakcínou Johnson & Johnson 1 osoba v období 9 až 161 dní po vakcinaci (průměr 69,8, medián 72). Celkem 86 osob uvedlo prodělaní potvrzeného nebo susp. onemocnění covid-19 v minulosti v období od srpna 2020 do února 2021, tj. v období 0 až 8 měsíců (průměr 3,6, medián 3) před první dávkou vakcíny a 5 až 11 měsíců (průměr 7,6, medián 8) před vyšetřením protilátek. Počet vyšetřených podle demografických a anamnestické údajů v kategoriích doby po ukončeném očkování uvádí tabulka 1.

Protilátky IgM Ab

Kvalitativní výsledky vyšetření IgM Ab v procentech pozitivních výsledků uvádí tabulka 2. Semikvantitativní hodnoty IgM Ab jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 1.

Tabulka 1. Demografické a anamnestické charakteristiky souboru

Table 1. Demographic and case history data on the study group

Proměnná	Kategorie	Doba po 2. dávce vakcíny						Celkem
		0–3 týdny	4–7 týdnů	8–11 týdnů	12–15 týdnů	16–19 týdnů	20–23 týdnů	
Pohlaví	muž	40	41	59	28	9	20	197
	žena	89	105	87	62	17	66	426
Věk	≤ 74	119	120	95	35	7	17	393
	75+	10	26	51	55	19	69	230
Typ vakcíny	AstraZeneca	25	10	1	0	0	0	36
	Johnson & Johnson	0	0	1	0	0	0	1
	Moderna	2	10	9	7	0	0	28
	Pfizer-BioNTech	102	126	135	83	26	86	558
Covid-19 v minulosti	neprodělal	113	126	126	84	22	66	537
	prodělal	16	20	20	6	4	20	86
Celkem		129	146	146	90	26	86	623

Tabulka 2. Podíl pozitivních výsledků IgM Ab v časových intervalech po ukončeném očkování podle pohlaví, věku, typu vakcíny a prodělaného onemocnění covid-19 v minulosti (%)

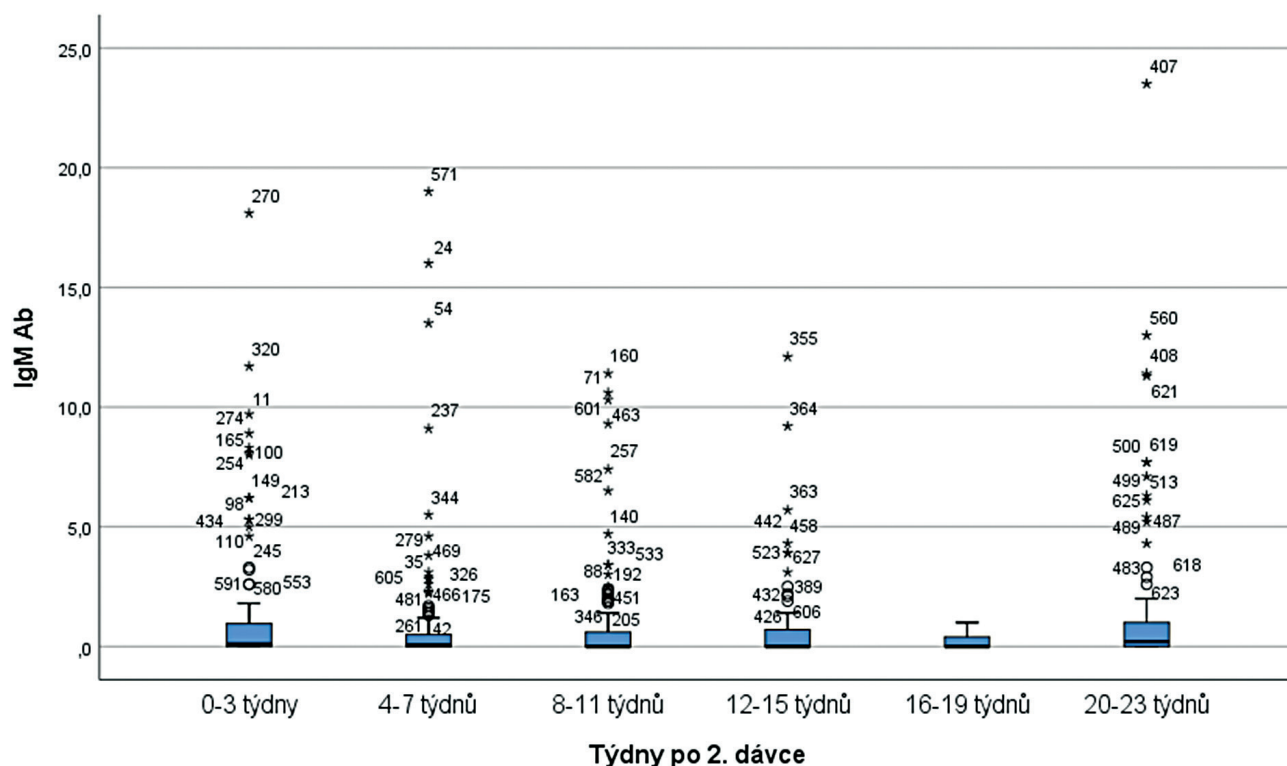
Table 2. IgM Ab positivity rates in post-vaccination time intervals by gender, age, vaccine type, and past COVID-19 disease (%)

Proměnná	Kategorie	Doba po 2. dávce vakcíny						Celkem
		0–3 týdny	4–7 týdnů	8–11 týdnů	12–15 týdnů	16–19 týdnů	20–23 týdnů	
Pohlaví	muž	15,0	12,2	16,9	10,7	0,0	30,0	15,2
	žena	25,8	16,2	18,4	19,4	0,0	22,7	19,5
Věk	≤ 74	21,8	14,2	18,9	11,4	0,0	11,8	17,0
	75+	30,0	19,2	15,7	20,0	0,0	27,5	20,0
Typ vakcíny	AstraZeneca	20,0	10,0	0,0	–	–	–	16,7
	Johnson & Johnson	–	–	0,0	–	–	–	0,0
	Moderna	50,0	30,0	11,1	0,0	–	–	17,9
	Pfizer-BioNTech	22,5	14,3	18,5	18,1	0,0	24,4	18,3
Covid-19 v minulosti	neprodělal	21,2	15,1	17,5	15,5	0,0	18,2	16,8
	prodělal	31,3	15,0	20,0	33,3	0,0	45,0	26,7
Celkem (95% CI)		22,5 (15,3–29,7)	15,1 (9,3–20,9)	17,8 (11,6–24,0)	16,7 (9,0–24,4)	0,0 –	24,4 (15,3–33,5)	18,1 (15,1–21,2)

Tabulka 3. Semikvantitativní hodnoty IgM Ab (síla TRFLFA signálu) v časových intervalech po ukončeném očkování podle pohlaví, věku, typu vakcíny a prodělaného onemocnění covid-19 v minulosti

Table 3. Semiquantitative IgM Ab data (TRFLFA signal strength) in post-vaccination time intervals by gender, age, vaccine type, and past COVID-19 disease

Proměnná	Kategorie		Doba po 2. dávce vakcíny						Celkem
			0–3 týdny	4–7 týdnů	8–11 týdnů	12–15 týdnů	16–19 týdnů	20–23 týdnů	
Pohlaví	muž	průměr	0,9	0,4	0,7	0,8	0,2	2,9	0,9
		95% CI – dolní mez	0,3	0,2	0,2	0,0	0,0	-0,1	0,5
		95% CI – horní mez	1,5	0,6	1,2	1,5	0,4	5,9	1,2
	žena	průměr	1,3	1,0	0,8	0,8	0,2	1,3	1,0
		95% CI – dolní mez	0,7	0,4	0,4	0,3	0,0	0,7	0,8
		95% CI – horní mez	1,9	1,6	1,2	1,2	0,4	1,8	1,2
Věk	≤ 74	průměr	1,2	0,8	0,8	0,6	0,4	1,0	0,9
		95% CI – dolní mez	0,7	0,3	0,4	-0,1	0,0	-0,6	0,7
		95% CI – horní mez	1,7	1,2	1,2	1,3	0,7	2,6	1,1
	75+	průměr	0,9	1,0	0,8	0,9	0,1	1,8	1,1
		95% CI – dolní mez	-0,1	-0,1	0,2	0,4	0,0	0,8	0,7
		95% CI – horní mez	2,0	2,1	1,3	1,4	0,3	2,7	1,4
Typ vakcíny	AstraZeneca	průměr	0,8	1,7	-	-	-	-	1,0
		95% CI – dolní mez	0,0	-1,9	-	-	-	-	0,0
		95% CI – horní mez	1,6	5,3	-	-	-	-	2,0
	Moderna	průměr	0,6	1,9	0,4	0,1	-	-	0,8
		95% CI – dolní mez	-7,0	-1,1	0,0	-0,1	-	-	-0,2
		95% CI – horní mez	8,2	4,8	0,7	0,2	-	-	1,8
	Pfizer-BioNTech	průměr	1,3	0,7	0,8	0,8	0,2	1,6	1,0
		95% CI – dolní mez	0,7	0,3	0,5	0,4	0,1	0,8	0,8
		95% CI – horní mez	1,9	1,0	1,2	1,3	0,3	2,4	1,2
Covid-19 v minulosti	neprodělal	průměr	1,2	0,7	0,7	0,8	0,2	1,3	0,9
		95% CI – dolní mez	0,7	0,4	0,4	0,3	0,1	0,4	0,7
		95% CI – horní mez	1,7	1,1	1,1	1,2	0,3	2,1	1,1
	prodělal	průměr	1,0	1,3	1,0	1,0	0,3	2,8	1,5
		95% CI – dolní mez	0,4	-0,7	-0,1	-0,3	-0,4	0,9	0,8
		95% CI – horní mez	1,5	3,3	2,2	2,4	0,9	4,7	2,1
Celkem	průměr	1,2	0,8	0,8	0,8	0,2	1,6	1,0	
	95% CI – dolní mez	0,7	0,4	0,5	0,4	0,1	0,8	0,8	
	95% CI – horní mez	1,6	1,2	1,1	1,2	0,3	2,4	1,2	



Obr. 1. Semikvantitativní hodnoty IgM Ab (síla TRFLFA signálu) v časových intervalech po ukončeném očkování
Figure 1. Semiquantitative IgM Ab data (TRFLFA signal strength) in post-vaccination time intervals

Tabulka 4. Podíl pozitivních výsledků IgG Ab v časových intervalech po ukončeném očkování podle pohlaví, věku, typu vakcíny a prodělaného onemocnění covid-19 v minulosti (%)

Table 4. IgG Ab positivity rates in post-vaccination time intervals by gender, age, vaccine type, and past COVID-19 disease (%)

Proměnná	Kategorie	Doba po 2. dávce vakcíny						Celkem
		0–3 týdny	4–7 týdnů	8–11 týdnů	12–15 týdnů	16–19 týdnů	20–23 týdnů	
Pohlaví	muž	92,5	92,7	100,0	82,1	88,9	75,0	91,4
	žena	88,8	90,5	96,6	96,8	82,4	86,4	91,3
Věk	≤ 74	90,8	90,0	98,9	94,3	85,7	88,2	92,6
	75+	80,0	96,2	96,1	90,9	84,2	82,6	89,1
Typ vakcíny	AstraZeneca	88,0	80,0	100,0	–	–	–	86,1
	Johnson & Johnson	–	–	100,0	–	–	–	100,0
	Moderna	50,0	100,0	88,9	85,7	–	–	89,3
	Pfizer-BioNTech	91,2	91,3	98,5	92,8	84,6	83,7	91,8
Covid-19 v minulosti	neprodělal	89,4	91,3	97,6	92,9	86,4	78,8	90,9
	prodělal	93,8	90,0	100,0	83,3	75,0	100,0	94,2
Celkem (95% CI)		89,9 (84,7–95,1)	91,1 (86,5–95,7)	97,9 (95,6–100,0)	92,2 (86,7–97,8)	84,6 (70,7–98,5)	83,7 (75,9–91,5)	91,3 (89,1–93,5)

Protilátky IgG Ab

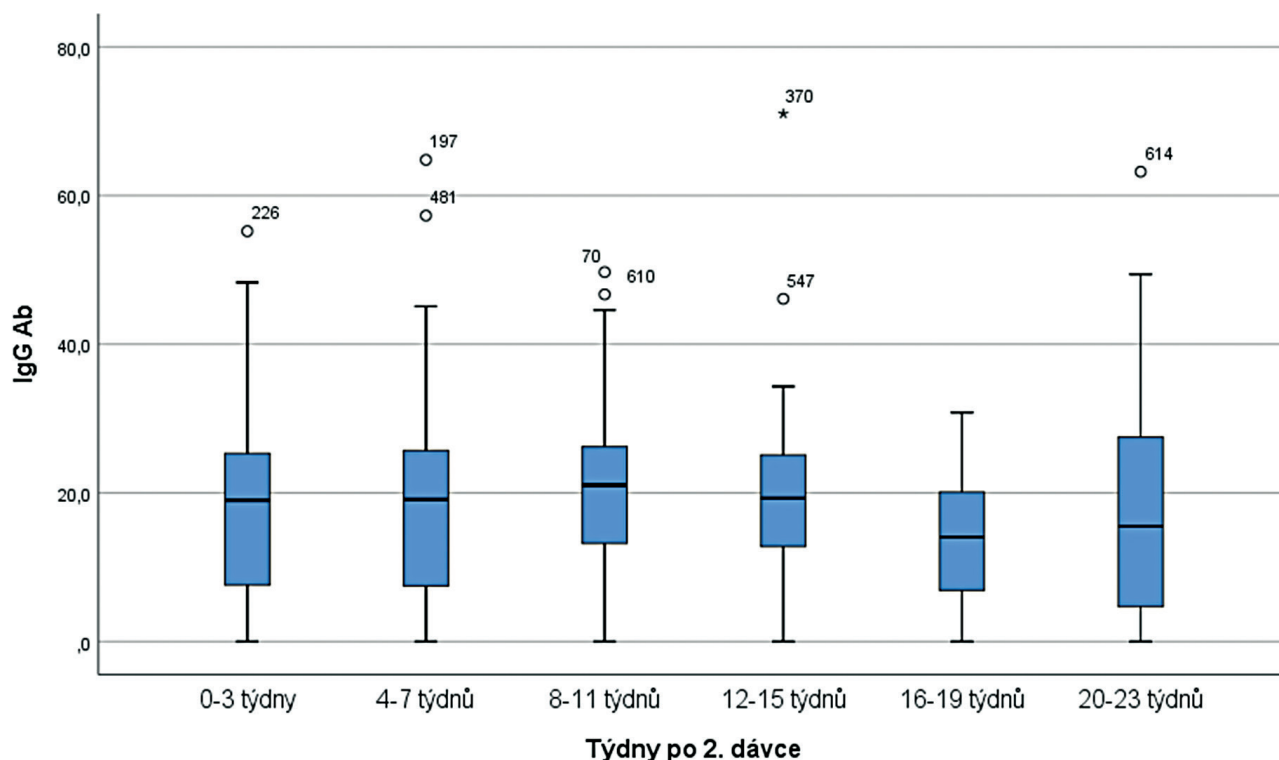
Kvalitativní výsledky vyšetření IgG Ab v procentech pozitivních výsledků uvádí tabulka 4. Semikvantita-

tivní hodnoty IgG Ab jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 2.

Tabulka 5. Semikvantitativní hodnoty IgG Ab (síla TRFLFA signálu) v časových intervalech po ukončeném očkování podle pohlaví, věku, typu vakcíny a prodělaného onemocnění covid-19 v minulosti

Table 5. Semiquantitative IgG Ab data (TRFLFA signal strength) in post-vaccination time intervals by gender, age, vaccine type, and past COVID-19 disease

Proměnná	Kategorie	Doba po 2. dávce vakcíny						Celkem	
		0–3 týdny	4–7 týdnů	8–11 týdnů	12–15 týdnů	16–19 týdnů	20–23 týdnů		
Pohlaví	muž	průměr	19,3	20,5	20,6	16,0	13,3	18,0	19,1
		95% CI – dolní mez	16,0	17,1	18,0	10,3	8,4	10,3	17,4
		95% CI – horní mez	22,5	24,0	23,1	21,7	18,2	25,7	20,7
	žena	průměr	16,9	17,1	20,2	19,7	13,8	16,7	17,9
		95% CI – dolní mez	14,5	14,8	17,9	17,4	8,6	13,3	16,8
		95% CI – horní mez	19,3	19,5	22,5	22,1	19,1	20,1	19,0
Věk	≤ 74	průměr	17,8	18,0	20,7	19,4	15,3	18,4	18,7
		95% CI – dolní mez	15,8	15,9	18,6	15,7	6,5	11,3	17,6
		95% CI – horní mez	19,8	20,1	22,9	23,1	24,1	25,6	19,8
	75+	průměr	16,1	18,4	19,6	18,1	13,1	16,7	17,5
		95% CI – dolní mez	6,3	12,9	16,8	14,8	8,8	13,2	15,9
		95% CI – horní mez	25,8	23,8	22,4	21,3	17,3	20,2	19,1
Typ vakcíny	AstraZeneca	průměr	15,3	11,8	–	–	–	–	14,6
		95% CI – dolní mez	10,9	5,3	–	–	–	–	11,2
		95% CI – horní mez	19,6	18,4	–	–	–	–	18,0
	Moderna	průměr	10,3	18,3	15,8	20,5	–	–	17,5
		95% CI – dolní mez	-120,6	10,5	5,9	5,5	–	–	12,5
		95% CI – horní mez	141,2	26,1	25,6	35,6	–	–	22,4
Pfizer-BioNTech	průměr	18,4	18,6	20,7	18,4	13,7	17,0	18,6	
	95% CI – dolní mez	16,1	16,4	19,0	16,0	10,0	13,9	17,6	
	95% CI – horní mez	20,6	20,7	22,5	20,8	17,3	20,1	19,5	
Covid-19 v minulosti	neprodělal	průměr	16,9	18,7	19,4	18,2	12,4	13,1	17,5
		95% CI – dolní mez	14,8	16,6	17,7	15,8	9,0	9,8	16,5
		95% CI – horní mez	18,9	20,8	21,1	20,7	15,7	16,3	18,4
	prodělal	průměr	23,1	14,3	26,2	23,3	20,8	30,1	23,3
		95% CI – dolní mez	16,9	8,3	19,5	7,6	-1,4	25,3	20,4
		95% CI – horní mez	29,3	20,4	32,8	39,0	43,0	35,0	26,2
Celkem	průměr	17,6	18,1	20,3	18,6	13,7	17,0	18,3	
	95% CI – dolní mez	15,7	16,1	18,6	16,2	10,0	13,9	17,3	
	95% CI – horní mez	19,6	20,1	22,0	21,0	17,3	20,1	19,2	



Obr. 2. Semikvantitativní hodnoty IgG Ab (síla TRFLFA signálu) v časových intervalech po ukončeném očkování
Figure 2. Semiquantitative IgG Ab data (TRFLFA signal strength) in post-vaccination time intervals

Tabulka 6. Podíl pozitivních výsledků nAb v časových intervalech po ukončeném očkování podle pohlaví, věku, typu vakcíny a prodělaného onemocnění covid-19 v minulosti (%)

Table 6. NAb positivity rates in post-vaccination time intervals by gender, age, vaccine type, and past COVID-19 disease (%)

Proměnná	Kategorie	Doba po 2. dávce vakcíny						Celkem
		0–3 týdny	4–7 týdnů	8–11 týdnů	12–15 týdnů	16–19 týdnů	20–23 týdnů	
Pohlaví	muž	72,5	58,5	40,7	17,9	0,0	55,0	47,2
	žena	79,8	83,8	54,0	51,6	23,5	43,9	63,6
Věk	≤ 74	78,2	80,0	53,7	37,1	14,3	47,1	66,7
	75+	70,0	61,5	39,2	43,6	15,8	46,4	44,3
Typ vakcíny	AstraZeneca	32,0	40,0	100,0	–	–	–	36,1
	Johnson & Johnson	–	–	0,0	–	–	–	0,0
	Moderna	100,0	90,0	66,7	57,1	–	–	75,0
	Pfizer-BioNTech	88,2	78,6	47,4	39,8	15,4	46,5	59,1
Covid-19 v minulosti	neprodělal	75,2	73,0	42,1	38,1	9,1	33,3	53,3
	prodělal	93,8	100,0	90,0	83,3	50,0	90,0	90,7
Celkem (95% CI)		77,5 (70,3–84,7)	76,7 (69,9–83,6)	48,6 (40,5–56,7)	41,1 (30,9–51,3)	15,4 (1,5–29,3)	46,5 (36,0–57,1)	58,4 (54,6–62,3)

Protilátky nAb

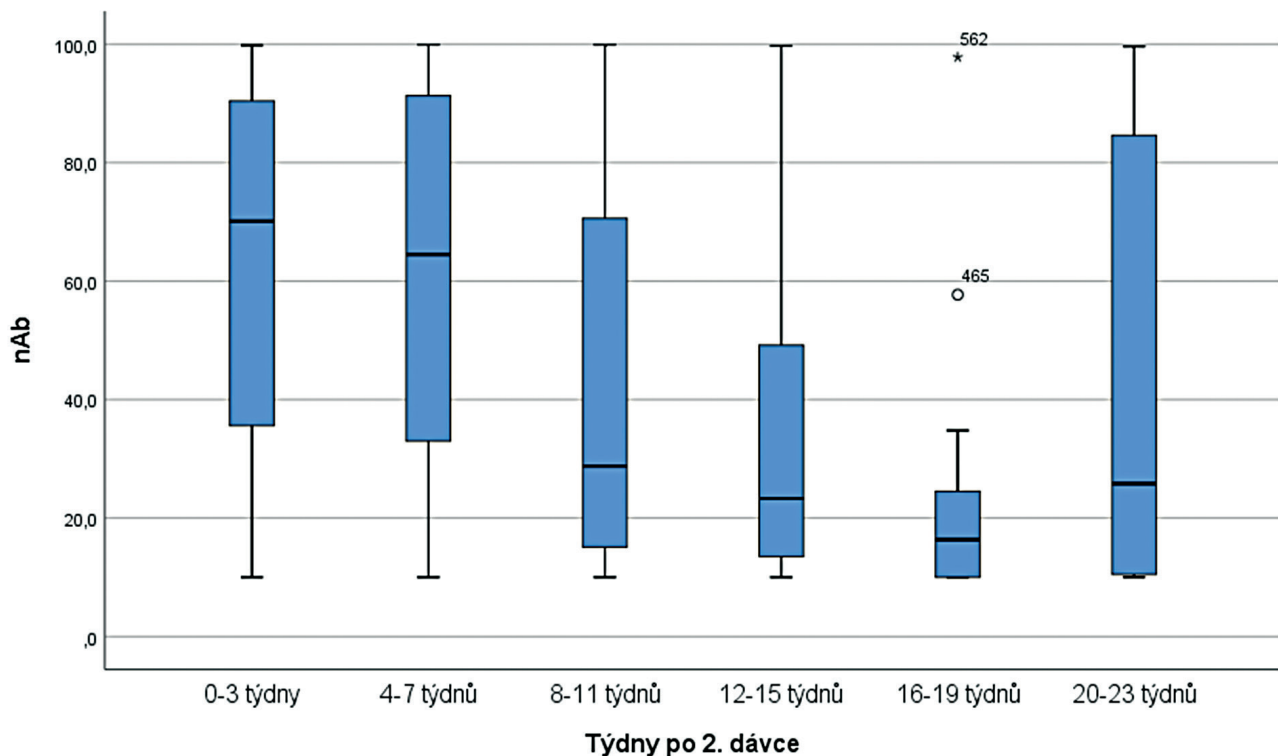
Kvalitativní výsledky vyšetření nAb v procentech pozitivních výsledků uvádí tabulka 6. Semikvantitativní

hodnoty nAb jsou uvedeny uvádí v tabulce 7 a na obrázku 3.

Tabulka 7. Semikvantitativní hodnoty nAb (inhibice TRFLFA signálu v %) v časových intervalech po ukončeném očkování podle pohlaví, věku, typu vakcíny a prodělaného onemocnění covid-19 v minulosti

Table 7. Semi-quantitative nAb data (TRFLFA signal inhibition in %) in post-vaccination time intervals by gender, age, vaccine type, and past COVID-19 disease

Proměnná	Kategorie		Doba po 2. dávce vakcíny						Celkem
			0–3 týdny	4–7 týdnů	8–11 týdnů	12–15 týdnů	16–19 týdnů	20–23 týdnů	
Pohlaví	muž	průměr	58,2	48,5	38,1	22,8	17,2	54,7	43,0
		95% CI – dolní mez	47,8	37,8	29,7	15,2	11,3	35,9	38,3
		95% CI – horní mez	68,5	59,2	46,4	30,5	23,1	73,5	47,7
	žena	průměr	63,0	64,9	46,5	41,5	24,2	40,8	52,0
		95% CI – dolní mez	56,4	59,3	39,6	33,6	12,6	32,5	48,8
		95% CI – horní mez	69,6	70,5	53,4	49,4	35,9	49,1	55,1
Věk	≤ 74	průměr	62,1	61,4	46,9	33,0	27,5	42,8	54,2
		95% CI – dolní mez	56,4	56,0	40,2	23,4	-1,7	24,1	50,9
		95% CI – horní mez	67,8	66,9	53,6	42,6	56,6	61,6	57,4
	75+	průměr	54,2	55,1	36,0	37,7	19,7	44,3	40,5
		95% CI – dolní mez	29,5	40,6	27,5	29,4	13,8	35,8	36,2
		95% CI – horní mez	78,8	69,5	44,5	45,9	25,6	52,9	44,8
Typ vakcíny	AstraZeneca	průměr	29,3	25,3	–	–	–	–	28,5
		95% CI – dolní mez	19,2	6,2	–	–	–	–	20,2
		95% CI – horní mez	39,5	44,4	–	–	–	–	36,8
	Moderna	průměr	83,2	64,7	52,2	47,4	–	–	57,7
		95% CI – dolní mez	39,3	43,5	21,9	15,3	–	–	44,7
		95% CI – horní mez	127,0	86,0	82,6	79,5	–	–	70,7
Pfizer-BioNTech	průměr	69,0	62,7	42,7	34,8	21,8	44,0	50,1	
	95% CI – dolní mez	63,4	57,4	37,3	28,5	14,1	36,4	47,3	
	95% CI – horní mez	74,5	68,0	48,2	41,2	29,5	51,7	52,9	
Covid-19 v minulosti	neprodělal	průměr	57,9	55,4	37,2	33,6	18,8	33,8	44,1
		95% CI – dolní mez	52,2	50,1	32,1	27,5	13,9	25,9	41,4
		95% CI – horní mez	63,7	60,8	42,2	39,7	23,7	41,6	46,8
	prodělal	průměr	86,7	90,9	80,4	66,2	38,2	78,0	80,5
		95% CI – dolní mez	73,4	84,3	66,5	30,8	-27,8	66,2	74,6
		95% CI – horní mez	99,9	97,6	94,3	101,5	104,1	89,7	86,4
Celkem	průměr	61,5	60,3	43,1	35,8	21,8	44,0	49,1	
	95% CI – dolní mez	56,0	55,2	37,8	29,6	14,1	36,4	46,5	
	95% CI – horní mez	67,0	65,4	48,4	42,0	29,5	51,7	51,8	



Obr. 3. Semikvantitativní hodnoty nAb (inhibice TRFLFA signálu v %) v časových intervalech po ukončeném očkování
Figure 3. Semiquantitative nAb data (TRFLFA signal inhibition in %) in post-vaccination time intervals

DISKUSE

Metodologická omezení

Prezentovaná dynamika protilátkové odpovědi není založena na individuálním sledování hladin protilátek v průběhu času od očkování, ale na průřezových vyšetřeních různých osob v různé době, která uplynula od vakcinace. Existuje tedy riziko, že osoby vyšetřované v různých časových intervalech mají různé charakteristiky. Poměrně vysoká homogenita našeho souboru (jde většinou o seniory ve věku nad 70 let) a konzistence výsledků ve stratifikované analýze podle pohlaví, věku, značky vakcíny nebo infekce covid-19 v minulosti tuto obavu zmírňuje. Také dynamika jednotlivých tříd protilátek (vrchol IgM v prvních 4 týdnech po očkování, vrchol IgG ve 4.–11. týdnu po očkování) podporuje naše výsledky týkající se dynamiky postvakcinační protilátkové odpovědi.

Údaje o předchozí infekci SARS-CoV-2 jsou pouze anamnestické – stratifikovaná analýza ukazující celkově silnější protilátkovou odpověď u očkováných rekonvalescentů (booster efekt) však opět potvrzuje poměrně vysokou spolehlivost anamnestických údajů. Vzhledem k tomu, že šlo o observační studii, nebylo možné kontrolovat dodržení minimálního doporučeného intervalu mezi prodělaným onemocněním a první dávkou očkování.

Vezmeme-li v úvahu vysokou prevalenci hlášených případů covid-19 v Česku (dosud více než 1,6 milionu případů) a podstatnou nezdokumentovanou, podle ně-

kterých studií až 70% část infekcí SARS-CoV-2 [25], lze předpokládat poměrně vysoký podíl očkováných, kteří byli před očkováním nebo již po očkování vystaveni infekci cirkulujícím virem SARS-Cov-2. To také částečně vysvětluje značnou individuální variabilitu protilátkových odpovědí na očkování.

Na druhou stranu silnou stránkou je velikost našeho souboru ($n = 653$) a to, že soubor vyšetřených pochází z reálné situace neklinické populace.

Kromě protilátek IgM Ab, IgG Ab a nAb nebyly další imunologické parametry vyšetřovány a nejsou tedy k dispozici pro případnou hlubší interpretaci výsledků a dynamiky postvakcinační imunity. Použitý systém iCHROMA™II prokázal poměrně vysokou spolehlivost v předregistračním srovnání se standardními imunoenzymatickými testy. Semikvantitativní povaha výsledku iCHROMA™II testů umožňuje také podrobněji sledovat hladinu a dynamiku protilátkové odpovědi, i když kvantitativní výsledky je nutné vnímat jako orientační.

Shrnutí výsledků

Naše výsledky ukazují vysokou variabilitu jednotlivých protilátkových odpovědí, naznačují však celkově poměrně slabou a snižující se protilátkovou odpověď v prvních 6 měsících po očkování u seniorů. V celém souboru mělo pozitivní virus-neutralizační protilátky (nAb) pouze cca 60 % osob – takto nízká průměrná hladina pravděpodobně odráží celkově

horší imunitní odpověď u starších jedinců predisponovaných vyšší chronickou nemocností a imunopresí (hypotézu o celkově slabší protilátkové odpovědi u seniorů podporuje také srovnání s našimi dosud nepublikovanými výsledky vyšetření nAb stejnou metodou na jiném souboru, kde z celkem 196 osob mladších 60 let testovaných v období 0-15 týdnů po druhé dávce očkování mRNA vakcínami mělo 94,9 % pozitivní nAb).

V prezentované studii se hladina nAb snižovala s časem od očkování – ve 4. a 5. měsíci po očkování mělo pozitivní nAb pouze cca 40 %, resp. 15 % očkovaných. Naše výsledky také naznačují, že celkově nižší hladiny protilátek jsou u osob ve vyšším věku, u těch, které neprodělaly covid-19 v minulosti, a u očkovaných vakcínou AstraZeneca (vzhledem k nízkému počtu očkovaných touto vakcínou v našem souboru je však nutné tento výsledek hodnotit opatrně).

Otázky vzbuzuje nalezená celkově vyšší hladina protilátek v 6. měsíci po očkování. Vzhledem k průřezovému charakteru studie a hodnocení výsledků testů v jednom měření lze vyloučit systematické zkreslení, které by mohlo nastat v důsledku různé kvality nebo hodnocení výsledků testů v různých měřeních. Kromě vlivu náhody je možno uvažovat o možném booster efektu kontaktu s cirkulujícím virem SARS-Cov-2 v období mezi druhou dávkou očkování a vyšetřováním protilátek. Vzhledem k metodologickým omezením studie a absenci dalších anamnestických dat a imunologických markerů však nelze tento nálezný kvalifikovaně interpretovat.

V současné době panuje nejistota v tom, jaké hladiny protilátek (a vyšetřované jakými testy) indikují dostatečnou ochranu proti infekci cirkulujícím virem. Protilátky proti Spike proteinu SARS-Cov-2 (které jsou indukované očkováním) jsou nicméně považovány za vhodný indikátor humorální neutralizační kapacity pro neutralizaci viru a přiměřený proxy indikátor celkové humorální imunity u SARS-CoV-2 [8, 19], stejně jako u jiných infekčních nemocí [26]. V našich výsledcích hladina nAb (které jsou tvořeny především směsí protilátek IgM a IgG) v průběhu času poměrně záhy klesá a postupný pokles je pozorován také ve třídách IgM a IgG Ab (po vrcholech v 1., resp. 2. až 3. měsíci) – dynamika všech tří typů protilátek si tedy vzájemně poměrně dobře odpovídá.

Naše výsledky odrážejí výsledky nedávných studií, které ukazují, že humorální imunita proti SARS-CoV-2 nemusí po očkování trvat dlouho a může časem oslabit [10, 12]. Je to znepokojivé také proto, že pokles neutralizační humorální kapacity dobře koreluje se zvýšeným rizikem smrtelných následků [27] a neutralizační kapacita je silným prediktorem přežití [28]. V souladu s našimi výsledky ukazují i jiné nedávné studie slabší humorální odpověď [12–14] a nižší účinnost vakcín u starších jedinců [18] a naivních (cirkulujícím virem neinfikovaných) osob [11].

ZÁVĚR

Pochopení imunitní odpovědi po infekci a po očkování proti SARS-CoV-2 je zásadní pro další kontrolu pandemie covid-19 a pro nastavení očkovací strategie. Naše výsledky ukazují celkově slabší protilátkovou odpověď u očkovaných seniorů a rychlý pokles hladiny neutralizačních protilátek v prvních 6 měsících po ukončení vakcinace druhou dávkou. Obzvláště ohroženi jsou senioři ve vysokém věku, kteří dosud neprodělali přirozenou infekci SARS-CoV-2. Přestože je humorální imunita komplexní a buněčná imunitní paměť je klíčovým prvkem humorální odpovědi po expozici divokému viru, naše výsledky naznačují, že humorální imunita vyvolaná vakcinací nemusí být dlouhodobá a podporují zařazení booster dávky do vakcinačního schématu. V dalším výzkumu by bylo vhodné se dále zaměřit na to, jak se vyvíjí protilátková odpověď po očkování v delším časovém horizontu včetně odpovědi po třetí dávce, a komplexně sledovat imunitní odpověď včetně hladiny cirkulujících specifických paměťových B buněk a specifické buněčné imunity ve vztahu k účinnosti vakcín.

LITERATURA

- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 2020;91(1):157–160.
- Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic 2021 [cited 2021 12 June]. Dostupné na [www: https://www.worldometers.info/coronavirus/](https://www.worldometers.info/coronavirus/).
- Worldometer. Reported Cases and Deaths by Country and Territory 2021 [cited 2021 12 June]. Dostupné na [www: https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries](https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries).
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2020;384(5):403–416.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2020;383(27):2603–2615.
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *The New England journal of medicine*, 2020;383(11):1085–1087.
- Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Pickering S, Steel KJA, et al. Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nature Microbiology*, 2020;5(12):1598–1607.
- Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Raueo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*, 2021.
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 2021;371(6529).
- Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2021;384(23):2259–2261.
- Favresse J, Bayart J-L, Mullier F, Elsen M, Eucher C, Van Eeckhoudt S, et al. Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2. *Emerging Microbes & Infections*, 2021;10(1):1495–1498.
- Naaber P, Tserel L, Kangro K, Sepp E, Jürjenson V, Adamson A, et al. Declined antibody responses to COVID-19 mRNA vaccine within first three months. *medRxiv*, 2021:2021.04.19.21255714.

13. Müller L, André M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccination. *medRxiv*, 2021:2021.03.03.21251066.
14. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Longitudinal Analysis Reveals Distinct Antibody and Memory B Cell Responses in SARS-CoV2 Naïve and Recovered Individuals Following mRNA Vaccination. *medRxiv*, 2021:2021.03.03.21252872.
15. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers – Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 2021;70(13):495–500.
16. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *The Lancet*, 2021;397(10285):1646–1657.
17. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*, 2021;397(10287):1819–1829.
18. Martínez-Baz I, Miqueleiz A, Casado I, Navascués A, Trobajo-Sanmartín C, Burgui C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection and hospitalisation, Navarre, Spain, January to April 2021. *Eurosurveillance*, 2021;26(21):2100438.
19. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 2021;27(7):1205–1211.
20. Garcia-Beltran WF, Lam EC, St. Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*, 2021;184(9):2372–2383.e9.
21. Khan A, Zia T, Suleman M, Khan T, Ali SS, Abbasi AA, et al. Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data. *Journal of cellular physiology*, 2021.
22. Coronavirus variants are spreading in India – what scientists know so far 2021 [updated 11 May 2021; cited 2021 13 June], *Nature*. Dostupné na [www: https://www.nature.com/articles/d41586-021-01274-7](https://www.nature.com/articles/d41586-021-01274-7).
23. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *The Lancet*, 2021.
24. Bass M, Bolodeoku J, Stevenson E, Anyaeche C, Kim T, Retnasingham V. Agreement of the Point of Care Test (POCT) Boditech iCHROMA™ Covid-19 IgG Antibody Assay with the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Antibody Assay. *Ann Immunol Immunother*, 2020;2(2):000121.
25. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science (New York, NY)*, 2020;368(6490):489–493.
26. Andraud M, Lejeune O, Musoro JZ, Ogunjimi B, Beutels P, Hens N. Living on three time scales: the dynamics of plasma cell and antibody populations illustrated for hepatitis A virus. *PLoS Comput Biol*, 2012;8(3):e1002418-e.
27. Dispinseri S, Secchi M, Pirillo MF, Tolazzi M, Borghi M, Brigatti C, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. *Nature Communications*, 2021;12(1):2670.
28. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, Yang D, Miller TE, Feldman J, et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell*, 2021;184(2):476–488.e11.

Tento článek byl podpořen institucionálním programem podpory Progres č. Q06/LF1 a projektem Ministerstva zdravotnictví ČR reg. č. 16-28157A.

Konflikt zájmů

Autoři deklarují neexistenci konfliktu zájmů.

Poděkování

Autoři děkují Dr. Ivo Lochmanovi ze společnosti SPADIA LAB, a. s., za cenné připomínky, klientům a pracovníkům Domova pro seniory Zastávka, p. o., za spolupráci a Magistrátu města Brna za podporu.

Do redakce došlo dne 18. 8. 2021.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.

Klinika adiktologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Apolinářská 4

121 08 Praha 2

e-mail: viktor.mravcik@lf1.cuni.cz

ORCID ID: 0000-0001-5062-5744