



**UNIWERSYTET MEDYCZNY**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów  
Odpornościowych

**Rozprawa doktorska**

**OCENA ODPOWIEDZI HUMORALNEJ I DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH**  
**PO SZCZEPIENIU PRZECIW SARS-CoV-2**

**Monika Stępień**

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów  
Odpornościowych

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz**

Wrocław 2024

## **STRESZCZENIE**

### **Wstęp:**

Pierwsze informacje dotyczące ciężkiego zapalenia płuc wywołanego przez wirusa SARS-CoV-2 pojawiły się pod koniec 2019 r., a w grudniu 2020 r. pierwsze szczepionki przeciw SARS-CoV-2 zostały wprowadzone do powszechnego użytku. W Polsce zarejestrowanych jest pięć szczepionek: dwie szczepionki mRNA – BNT162b2 (Comirnaty; Pfizer-BioNTech) i mRNA-1273 (Spikevax; Moderna), dwie szczepionki wektorowe – ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria; Oxford-Astra Zeneca) i Ad26.COV2.S (Jcovden; Janssen-Johnson & Johnson) oraz szczepionka białkowa NVX-CoV2373 (Nuvaxovid; Novavax). Infekcja SARS-CoV-2 i/lub szczepienie skutkowały immunologiczną odpowiedzią humoralną i powstaniem przeciwciał neutralizujących specyficznych dla SARS-CoV-2. Wraz z powszechnym dostępem do szczepionek, rozpoczęły się liczne badania dotyczące ich skuteczności i bezpieczeństwa.

### **Cele:**

1. Ocena poziomu przeciwciał anty-SARS-CoV-2 IgG u ozdowieńców i osób wcześniej niezakażonych (naiwnych), planujących zaszczepienie się przeciw SARS-CoV-2.
2. Pomiar stężeń przeciwciał po pierwszej dawce szczepienia, po drugiej dawce/po pełnym cyklu szczepienia (w przypadku jednodawkowych schematów przewidzianych dla preparatu Ad26.COV2.S) oraz porównanie ich z wyjściowymi poziomami przeciwciał. Analiza najczęściej występujących poszczepiennych działań niepożądanych, w zależności od zastosowanego preparatu, jego dawki oraz ewentualnej infekcji SARS-CoV-2 w przeszłości.
3. Ponowna ocena poziomu przeciwciał 6 miesięcy po zakończeniu schematu podstawowego szczepienia, z uwzględnieniem skuteczności szczepień (wystąpieniem zachorowań).

### **Material i metody:**

Wszystkie trzy prace dotyczą pacjentów, którzy zgłosili się do badania przed przyjęciem szczepienia przeciwko SARS-CoV-2. Pierwotnie zostało zakwalifikowanych 298 osób, 171

ozdrowieńców (grupa I) i 127 naiwnych pacjentów (grupa II). Zarejestrowani zgłaszali się w wyznaczonym terminie na pobranie pierwszej próbki krwi (D0) do oceny poziomu przeciwciał. Na kolejne pobranie krwi pacjenci zgłaszali się po pierwszej dawce szczepienia (D1 = 286 osób: grupa I – 163, grupa II – 123) oraz po drugiej dawce (D2 = 295 osób: I - 169, II - 126). Zdecydowana większość przyjęła szczepionki mRNA (BNT162b2 n=191, mRNA-1273 n= 70). Porównując wyniki z etapów D1 i D2, u części pacjentów zaobserwowano kontrintuicyjny spadek stężenia przeciwciał po otrzymaniu drugiej dawki. Choć zjawisko to wystąpiło niezależnie od rodzaju przyjętego preparatu, w celu ograniczenia czynników mogących wpływać na wyniki, do kontrolnych badań 6 miesięcy po szczepieniu zrekrutowano 87 osób, które otrzymały 2 dawki BNT162b2.

### **Wyniki:**

Po wykonaniu pierwszych badań, wśród ozdrowieńców (grupy I) zdołano wyodrębnić 3 podgrupy: podgrupa I – pacjenci seropozytywni, którzy przebyli zakażenie SARS-CoV-2 asymptotycznie (n = 21, 12,28 % grupy I i 7,05% całej grupy badanej), podgrupa II – ozdrowieńcy objawowi seronegatywni (n = 23, 13,45% grupy I i 7,72% całej grupy), podgrupa III – ozdrowieńcy z potwierdzoną infekcją SARS-CoV-2 w przeszłości, seropozytywni (n = 127). W podgrupie III wiek był istotnie wyższy niż w podgrupie II, podobną zależność można zaobserwować w porównaniu podgrupy III z grupą II (pacjentów naiwnych). 100% uczestników odpowiedziało na szczepienie po zakończeniu schematu podstawowego. Po pierwszej dawce u grupy I zaobserwowano 52-krotny wzrost miana przeciwciał. Dla grupy II, po drugiej dawce, zaobserwowano prawie 5-krotny wzrost. Immunologiczna stymulacja grupy I po pierwszej dawce była silniejsza niż grupy II po drugiej dawce (mediana 4736,0 vs. 3056,0 IU/ml; p = 0,00003). U 61 ozdrowieńców (37,7% grupy I) poziomy przeciwciał po drugiej dawce okazały się niższe niż przed jej przyjęciem, co mogło być związane ze szczególnie wysokimi stężeniami przeciwciał po pierwszej dawce (p = 0,0001), możliwie także z młodszym wiekiem (p = 0,0418). Po 6 miesiącach od szczepienia BNT162b2, wśród 87 przebadanych osób, żadna nie przebyła objawowej infekcji. Różnice między ozdrowieńcami ze stałym wzrostem poziomu przeciwciał (A), a tymi z odnotowanym spadkiem (C) zostały niemalże zatarte (p = 0,048).

## **Wnioski:**

- Szczepienie przeciw COVID-19, niezależnie od rodzaju zastosowanej szczepionki, u wszystkich pacjentów było skuteczne i indukowało odpowiedź humoralną. Objawy niepożądane, które wystąpiły u części osób szczepionych, nasilające się po kolejnej dawce antygeny (wirus lub szczepionka), nie miały istotnego wpływu na stan zdrowia
- Objawy COVID-19 były częściej obserwowane u starszych pacjentów, a ciężkość objawów może być powiązana z wyższymi stężeniami przeciwciał anti-SARS-CoV-2
- Część pacjentów może nie prezentować objawów infekcji SARS-CoV-2, pozostając przy tym źródłem zakażenia dla zdrowych osób z otoczenia
- Obecność lub brak przeciwciał anti-SARS-CoV-2 IgG nie może być jedynym czynnikiem determinującym stwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 w przeszłości
- Wszystkie cztery rodzaje szczepień spowodowały odpowiedź humoralną zarówno u ozdowieńców jak i pacjentów naiwnych, ze szczególnym wskazaniem na preparaty mRNA (mRNA-1273 oraz BNT162b2)
- U ozdowieńców po przyjęciu pierwszej dawki zaobserwowano istotnie wyższe poziomy przeciwciał niż u osób naiwnych po drugiej dawce, co świadczy o silniejszym pobudzeniu immunologicznym
- Wśród ozdowieńców zaszczepionych preparatami mRNA-1273, BNT162b2 i ChAdOx1 nCoV-19, 37,7% wykazało spadek poziomu przeciwciał po drugiej dawce w porównaniu do wyników sprzed jej przyjęcia, co może wskazywać na zasadność wydłużania interwału czasowego między kolejnymi dawkami u ozdowieńców
- W grupie pacjentów naiwnych objawy niepożądane były silniej wyrażone po przyjęciu drugiej dawki szczepienia, podczas gdy u ozdowieńców były często obserwowane już po pierwszej dawce
- Niezależnie od stężenia przeciwciał uzyskanych na wcześniejszych etapach badania, żaden pacjent nie manifestował objawów infekcji SARS-CoV-2 w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia drugiej dawki szczepienia
- Czasowy spadek poziomu przeciwciał u części ozdowieńców po drugiej dawce nie miał istotnego wpływu na wyniki badań po 6 miesiącach

## **SUMMARY**

### **Background:**

The first information about severe respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged at the end of 2019 and at the end of 2020 the first vaccinations against SARS-CoV-2 were introduced into general use. In Poland five types of vaccines are available: two mRNA vaccines - BNT162b2 (Comirnaty; Pfizer-BioNTech) and mRNA-1273 (Spikevax; Moderna), two vector vaccines ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria; Oxford-Astra Zeneca) and Ad26.COV2.S (Jcovden; Janssen-Johnson & Johnson) and protein-based vaccine NVX-CoV2373 (Nuvaxovid; Novavax). SARS-CoV-2 infection and/or vaccination resulted in immunological humoral response and production of neutralizing antibodies specific for SARS-CoV-2. Along with universal access to the vaccines, numerous studies regarding their safety and efficacy started.

### **Objectives:**

1. Assessment of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in convalescents and people never infected (naive), planning to get vaccinated.
2. Measurement of the antibody concentration after first dose, second dose/ full vaccine schedule (one dose for Ad26.COV2.S) and comparison of the results with baseline antibody levels. Analysis of the most common adverse effects after the vaccinations, depending on the vaccine type, dose and possible infection in the past.
3. Reassessment of antibody levels 6 months after basic vaccination schedule, with efficacy control (occurrence of disease).

### **Material and methods:**

All three manuscripts concern patients, who volunteered for the study before receiving the vaccine against SARS-CoV-2. Primarily 298 people were qualified, 171 convalescents (group I) and 127 naive patients (group II). Registered people came on the scheduled date for first blood test (D0) to check antibody levels. For the next blood cells patients showed up after the first dose (D1 = 286 people: group I – 163, group II – 123) and after second dose (D2 = 295

people: I - 169, II - 126). The vast majority got mRNA vaccines (BNT162b2 n=191, mRNA-1273 n= 70). While comparing the results from stages D1 and D2, in some convalescents a counterintuitive decline of antibody levels was observed after the second dose. Although the phenomenon did not depend on the type of the vaccines, in order to limit the factor which may influence the results, for the reassessment 6 months after the vaccination 87 people vaccinated only with BNT162b2 were invited.

### **Results:**

After first blood testing, among the convalescents (group I) 3 subgroups were found: subgroup I – patients seropositive, who were infected with SARS-CoV-2 asymptotically (n = 21, 12,28 % of group I and 7,05% of the whole study group), subgroup II – convalescents symptomatic, seronegative (n = 23, 13,45% of group I and 7,72% of the whole study group), subgroup III – convalescents with confirmed SARS-CoV-2 infection in the past, seropositive (n = 127). In subgroup III age was significantly higher than in subgroup II, similar relationship may be observed between subgroup III and group II (naïve patients). 100% of the participants responded to the vaccinations after full schedule. After first dose in group I a 52-fold increase of antibody levels was observed. In group II, almost 5-fold increase was observed. Immunological stimulation of group I after first dose was stronger than group II after second dose (median 4736,0 vs. 3056,0 IU/ml; p = 0,00003). In 61 convalescents (37,7% of group I) the antibody levels after the second dose turned out to be lower than before receiving it, which could be connected with especially high antibody titers after the first dose (p = 0,0001), possibly also with younger age (p = 0,0418). 6 months after BNT162b2 vaccination, among 87 tested participants, none underwent a symptomatic infection. The differences between convalescents with constant increase of antibody levels (A) and those with reported decrease (C) were almost blurred (p = 0,048).

### **Conclusions:**

- Vaccinations against COVID-19, independently from the type of used vaccine, were effective in all patients and induced humoral response. The adverse effects present in

some vaccinated patients, stronger after next dose of antigen (virus or vaccine), did not have an important impact on health condition

- COVID-19 symptoms were more often observed in older participants and the severity of the disease can correlate with higher antibody titers
- Some patients may not present symptoms, yet they may be the source of the infection for other healthy people
- Serological data are not an unambiguous evidence of a past infection
- All four types of vaccines induced serological responses in both convalescents and naive patients, particularly mRNA specimens (mRNA-1273 and BNT162b2)
- In convalescents after receiving first dose significantly higher antibody levels were observed in comparison with naive patients after second dose, which proves a stronger immunological stimulation
- Among convalescents vaccinated with mRNA-1273, BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 specimens, 37,7% presented a decrease of antibody levels after the second dose in comparison with the results before receiving it, which may indicate a necessity to extend the time intervals between next vaccine doses for convalescents
- In naive group, adverse events were more intensified after second dose of the vaccine, whereas in the convalescents, they were often observed after the first dose
- Independently of antibody levels on previous stages of the study, none of the patients suffered from symptomatic SARS-CoV-2 infection within 6 months after vaccination
- Temporary decrease of antibody levels in convalescents after the second dose of SARS-CoV-2 vaccination had no important influence on antibody level results 6 months after vaccination.