

Základné informácie v súvislosti so začatím očkovania proti ochoreniu COVID-19

(Info-Letter 1)

Verzia 1 (20.12.2020)

Verzia 2 (04.03.2021)

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI^{1,2,3}

MUDr. Radovan Košturiak, PhD.⁴

Ing. Jela Petrisková, PhD.¹

¹ Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

² Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

³ Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UN Martin

⁴ Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

Úvod

Celosvetová pandémia ochorenia **Covid-19** vyvolaná novým koronavírusom označeným ako **SARS-CoV2** v priebehu predchádzajúcich mesiacov zásadným spôsobom zaťažila všetky zdravotné systémy, pričom odporúčané hygienické proti-pandemické opatrenia nepreukázali 100% schopnosť redukovať nárast infikovaných jedincov. V súčasnosti sa nádeje upriamujú na **vakcíny proti Covid-19**, ktoré by v kombinácii s ostatnými proti-pandemickými opatreniami mohli zásadným spôsobom vyriešiť neustále narastajúci počet infikovaných jedincov. Pri zaočkovaní dostatočnej časti populácie (odhadom min. 65 %) je reálny predpoklad zastavenia šírenia tohto vysoko kontagiózneho respiračného ochorenia so systémovými prejavmi. Hoci u podstatnej časti pacientov je priebeh oligosymptomatický prípadne asymptomatický, u časti pacientov (obvykle vyššieho veku s rizikovými komorbiditami) prebieha ochorenie závažne ev. až fatálne.

Na základe klinických skúseností sa ukazuje, že ochranu proti SARS-CoV2 zabezpečuje tak [humorálna ako aj celulárna imunita](#). Stále však nie je vyriešená otázka, ako dlho trvá po prekonaní ochorenia Covid-19 imunitná ochrana pred reinfekciou ([pozri Infoletter](#)). Navyše, u časti pacientov s miernym priebehom vôbec nedochádza k vytvoreniu dostatočného množstva protilátok po infekcii. Práve preto je potrebné systematické budovanie imunitnej ochrany na úrovni jednotlivca ako aj celej spoločnosti.

Čoraz častejšie sa objavujú v literatúre údaje o následkoch Covid-19, či už v podobe [postinfekčného únavového syndrómu](#), ale aj rozvoja [pľúcnej fibrózy](#) prípadne multisystémového zápalového syndrómu u [detí](#) aj [dospelých](#). Práve v kontexte týchto faktov je potrebné brať Covid-19 dostatočne vážne a využiť efektívne nástroje jeho prevencie a zastavenia šírenia v populácií. Jedným z týchto nástrojov sú vakcíny proti ochoreniu Covid-19. Očkovaním chránime nielen samých seba, ale aj ľudí okolo. Pôvodné predpoklady „premorenia“ populácie sa ukázali ako nesprávne a veľmi riskantné, najmä v kontexte neistej post-infekčnej ochrany ako aj podielu závažného priebehu ochorenia Covid-19.

Základné rozdelenie vakcín

V súčasnosti sú vo vývoji viaceré druhy vakcín proti ochoreniu COVID-19 založené na rôznych princípoch tvorby ochrannej post-vakcinačnej imunitnej odpovede. Rozoznávame 4 základné typy:

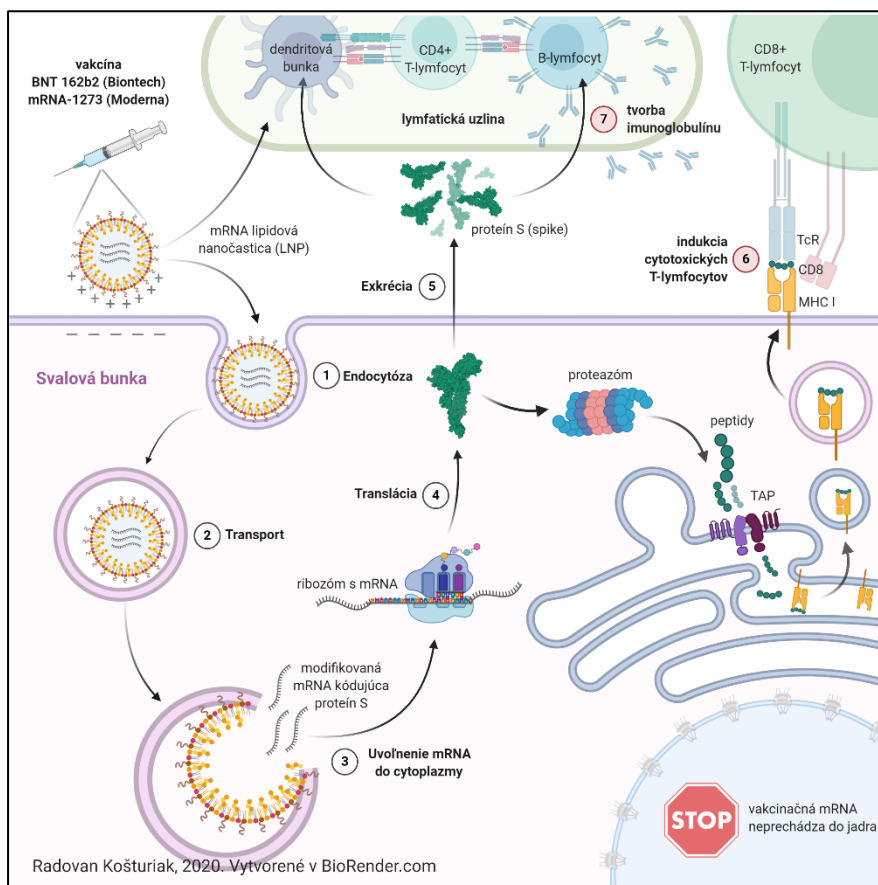
- **Vakcíny na báze nukleových kyselín** – mRNA a DNA vakcíny – ktoré sa do bunky dostávajú pomocou lipidových nanočastíc (m-RNA), prípadne špeciálnymi

elektroporačnými aplikátormi (DNA vakcíny). Indukujú humorálnu aj celulárnu imunitu.

- **Vakcíny s využitím nereplikujúcich sa adenovírusových nosičov, ktorých genóm je nekompletný a obsahuje DNA kódujúcu** povrchové znaky SARS-CoV2 (najmä S (*spike*) proteín. Indukujú humorálnu aj celulárnu imunitu.
- **Inaktivované vakcíny** – indukujú najmä humorálnu imunitnú odpoveď, potrebné booster dávky.
- **Rekombinantné proteínové vakcíny** – zvyčajne indukujú iba humorálnu imunitnú odpoveď, avšak v závislosti od použitého adjuvantného systému je možná stimulácia aj bunkovej imunity.

mRNA Vakcíny

Princípom je malá molekula mRNA (mediátorová, *messenger RNA*) v lipozomálnom obale, ktorý umožní prechod mRNA do cytoplazmy buniek v mieste aplikácie (svalové bunky a dendritové bunky). Na ribozómoch danej bunky sa mRNA prepíše do bielkoviny – S (*spike*) proteínu – ktorý je následne zobrazený na povrchu danej bunky resp. produkovaný a transportovaný do regionálnych lymfatických uzlín. Práve S-proteín má zásadné postavenie pri prirodzenej infekcii a pri indukcii vírus-neutralizačnej imunitnej odpovede. Imunitná odpoveď po aplikácii mRNA vakcín je komplexná a pozostáva tak z tvorby špecifických protilátok, rozvoju špecifickej bunkovej imunity ako aj špecifického cytokínového spektra (tvorba interferónov). Aktivácia špecifickej celulárnej imunity – cytotoxických ako aj pomocných T-lymfocytov – je nevyhnutná pre tvorbu vysoko-špecifických neutralizujúcich protilátok B lymfocytmi (ide o týmus-závislý antigén). Následne sa mRNA degraduje a v žiadnom prípade neprechádza do jadra bunky a ani sa neintegruje do jadrovej DNA.



Obrázok 1. Princíp fungovania mRNA vakcíny

mRNA vakcína BNT162b2 30 µg (Pfizer/BioNTech)

Ako prvá bola dňa 26.12.2020 na Slovensku použitá vakcína od spoločnosti Pfizer/BioNTech označená ako BNT162b2. Ide o inovatívny koncept vakcín, avšak aj táto vakcína vznikla na platforme predchádzajúcich experimentálnych vakcín proti ochoreniam ako Ebola, chrípka, besnota či Zika vírusu. Práve koncept mRNA vakcíny umožní komplexnú (protilátkovú aj bunkovú) postvakcinačnú imunitnú odpoveď a najmä veľkú flexibilitu v prípade potreby zmeny vakcíny vzhľadom k novým [mutáciám S-proteínu](#).

Na základe dát 40.277 osôb zaradených do analýzy predloženej vo schvaľovacom procese, bola dokázaná až **95% účinnosť vakcíny proti symptómom Covid-19 s RT-PCR pozitivitou** 7 a viac dní po 2. dávke vakcíny. U osôb nad 55 rokov bola účinnosť 93,7 %. Vzhľadom k týmto výsledkom bolo v čase globálneho ohrozenia vydané v USA emergentné a v Európskej únii podmienené schválenie použitia vakcíny. Zrýchlený proces posudzovania znamená, že regulačné úrady kontrolujú a vyhodnocujú účinnosť a bezpečnosť dáta priebežne (tzv. rolling-review) ešte počas štúdie, čo skracuje zdĺhavý proces následných analýz a vyhodnocovania, ktorý by nasledoval až po úplnom ukončení klinického skúšania. Účinnosť vakcíny Comirnaty® potvrdilo jej masové nasadenie v štáte Izrael, kde analýza 596.618 očkovaných verzus 596.618 neočkovaných kontrol ukázala, že po 7. dni od druhej dávky je efektívnosť očkovania 94 % pre symptomatické ochorenie, 87 % pre hospitalizácie a 92 % pre ťažké formy Covid-19. Prednostné očkovanie staršej populácie zároveň viedlo u ventilovaných pacientov k zmene pomeru vo vekovom zastúpení osôb (>70 verzus <50 rokov). Pred decembrom 2020 bol tento pomer približne 6:1 a vo februári 2021 sa zmenil na 1,9:1.

mRNA-1273 100 µg (Moderna)

Emergentné schválenie mRNA-1273 nasledovalo týždeň po schválení predchádzajúcej vakcíny na základe spoločenskej potreby a významných predbežných výsledkov 3. fázy štúdie. V štúdiu bol primárne sledovaný prípad s klinikou Covid-19 po 14. dňoch od 2. dávky vakcíny a RT-PCR pozitivitou. V týchto prípadoch má vakcína 94,1 % účinnosť zistenú na súbore 27.817 účastníkov. U osôb nad 65 rokov bola zistená efektívnosť 86,4 %. Účinnosť prevencie ťažkých prípadov (sekundárne sledovaný ukazovateľ) bola 100%, pričom v placebovom ramene sa vyskytlo 30 prípadov (z nich 9 hospitalizácií).

CVnCoV 12µg (CureVac)

Európska agentúra pre liečivá (EMA) začala 12.2.2021 tzv. rolling-review proces pre mRNA vakcínu od firmy CureVac. Táto vakcína obsahuje najnižšie množstvo mRNA a nevyužíva modifikované nukleotidy (prirodzené pre eukaryoty). Preto očakávame mierne odlišné spektrum imunologickej odpovede s dôrazom na tvorbu interferónov a cytotoxickej odpovede. To potvrdzujú dáta z prvých fáz štúdie, kde očkované osoby tvorili protilátky na úrovni pacientov po prekonaní Covid-19, na rozdiel od prvých dvoch mRNA vakcín indukujúcich protilátky v násobných koncentráciách. Okrem primárne sledovaných parametrov zhodných s predchádzajúcimi mRNA vakcínami budú zaujímavé aj sekundárne sledované ciele, ku ktorým patrí aj dôkaz asymptomatickej infekcie (protilátky proti N-proteínu SARS-CoV-2 na 211. a/alebo 393. deň štúdie u pôvodne séronegatívnych pacientov).

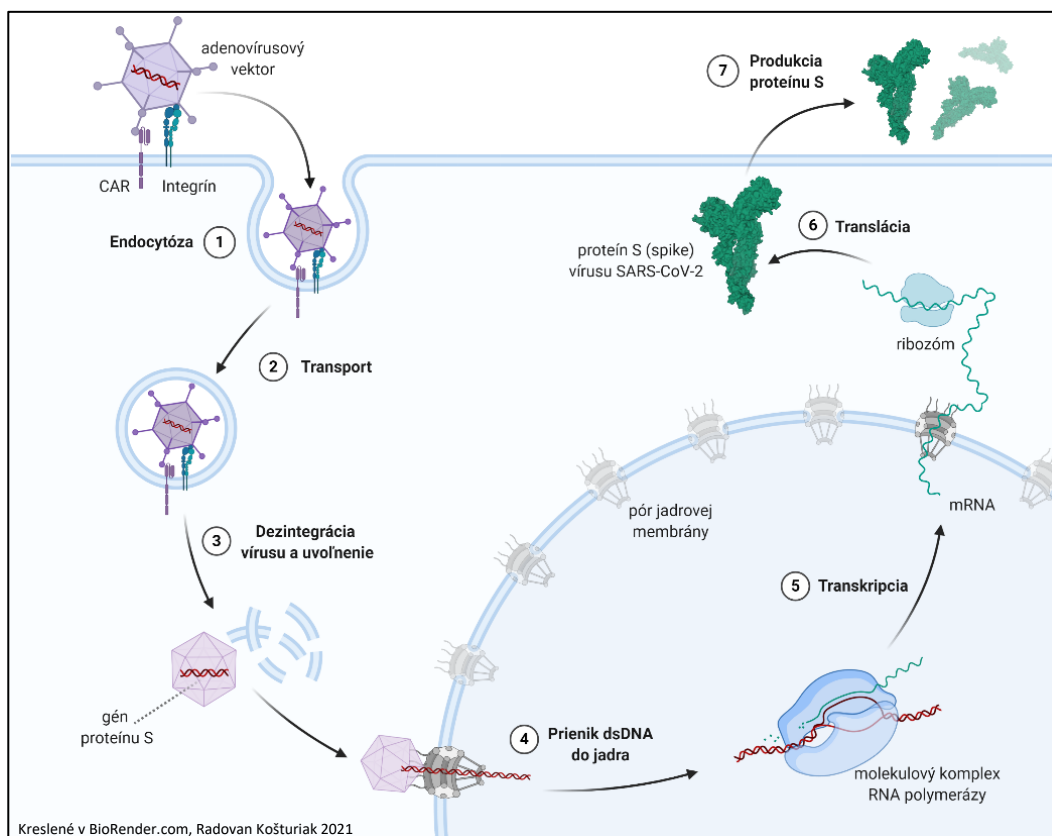
Nežiaduce účinky

Tak ako každý liek a vakcína, aj mRNA vakcíny proti Covid-19 môžu mať nežiaduce účinky. Vo všeobecnosti možno povedať, že **bezpečnostný profil mRNA vakcín sa javí byť**

veľmi dobrý. Z klinických pozorovaní sú to najmä lokálne reakcie (začervenanie, bolestivosť v mieste aplikácie vakcíny), únava a myalgie (flu-like prejavy) či bolesť hlavy. Absolútna väčšina bola miernej až strednej intenzity, prechodná s rýchlym spontánnym odznením. V USA sa vyskytlo k 28.2.2021 214 anafylaktických resp. anafylaxii podobných reakcií (144 pri Pfizer/BioNTech a 70 pri Moderna) po aplikácii 72.810.000 dávok mRNA vakcín (k 27.2.2021), čo predstavuje 2,94 udalostí na 1.000.000 dávok. Tento počet je nižší, ako sa zdalo v prvých týždňoch očkovania, kedy sa vakcína aplikovala vysoko rizikovým skupinám a je podstatne nižšia ako pri iných liečivách. Aktuálne nevidujeme žiadne varovné signály z hľadiska dlhodobej bezpečnosti.

Adenovírusové vektorové transgénové vakcíny

Technológia adenovírusových vektorových vakcína je už desaťročia testovaná v prevencii rôznych infekčných ochorení: chrípky, malárie, HIV, tuberkulózy, Ziky či Eboly. Aktuálne je v EÚ schválená vakcína proti Ebrole, ktorá je postavená na adenovírusovom vektore 26 (Ad26V) od spoločnosti Janssen. Vakcínami založenými na Ad26V bolo vo svete zaočkovaných okolo 200.000 ľudí, vrátane tehotných či dojčiacich žien. Podstatou vakcín je replikačne defektný adenovírus, do ktorého genómovej DNA bola prenesená (transgén) a integrovaná informácia o štruktúre S-proteínu SARS-CoV-2. Genóm vírusu bol modifikovaný tak, aby sa nemohol množiť a integrovať do ľudskej DNA. Po aplikácii vakcíny sa adenovírus dostáva intracelulárne a dopraví svoj genóm až do jadra bunky. Uvedený transgén sa neintegruje do DNA človeka a zostáva epichromozómálne lokalizovaný. V procese transkripcie vzniká v jadre z adenovírusovej DNA molekula mRNA, ktorá prechádza do cytoplazmy resp. endoplazmatického retikula a vytvára komplex s ribozómami. V procese translácie sa stáva predlohou pre proteín S. Ten sa po syntéze dostáva na povrch bunky resp. je drénovaný do regionálnych lymfatických uzlín, kde indukuje bunkovú i humorálnu imunitnú odpoveď



Obrázok 2. Princíp tvorby proteínu S pri adenovírusových vakcínach

Vakcína ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222 – AstraZeneca/Oxford)

Vakcína je skonštruovaná na šimpanzom adenovíruse, ktorý obsahuje DNA s dĺžkou 6214 báz kódujúcu proteín S a iné regulačné oblasti. Vakcína bola schválená pre použitie v Európskej únii u osôb starších ako 18 rokov. Pretože testovaný súbor tvorilo iba 12,5 % osôb nad 55 rokov, príbalový leták upozorňuje tieto osoby na nedostatok dôkazov o účinnosti vakcíny v tejto vekovej skupine. Schváleniu predchádzalo posudzovanie štyroch logisticky náročných štúdií, z ktorých do záverečnej analýzy vybrala EMA iba štúdiu z Veľkej Británie (COV002) a Brazílie (COV003) – spolu 12.196 osôb. Druhá dávka vakcíny (pôvodne plánovaná na 28. deň) bola podávaná v širokom rozmedzí od 3 do 23 týždňov (21 až 159 dní), pričom 86,1 % osôb dostalo druhú dávku v priebehu 4 až 12 týždňov (28 až 84 dní). Pravdepodobne tieto faktory ovplyvnili výsledky účinnosti v prevencii RT-PCR potvrdených prípadov Covid-19, ktoré sa vyskytli viac ako 15 dní po 2. očkovaní (primárny cieľ). Pre celú sledovanú populáciu bola účinnosť 62,6 %, avšak pre podskupinu preočkovanú medzi 28. - 84. dňom (10.468 osôb) to bolo 59,5 %. Následné post-hoc analýzy naznačujú, že predĺženie intervalu 2. podania nad 9 až 12 týždňov majú pozitívny vplyv na koncentráciu protilátok v porovnaní s podaním do 6. týždňa. Nie je bez zaujímavosti, že primovakcinácia s polovičnou dávkou viedla až k 90% účinnosti, avšak súbor s touto schémou bol príliš malý. K pozitívnym záverom analýzy jednoznačne patrí fakt, že od 22. dňa od prvej dávky vakcíny sa už nevyskytla žiadna hospitalizácia ani úmrtie na Covid-19 v skupine 8.032 osôb, zatiaľ čo v placebovom ramene (8.026 osôb) ich bolo 14 z toho 1 úmrtie. Aj pri tejto vakcíne sú už dostupné dáta o jej účinnosti v reálnej praxi, pričom v Anglicku sa potvrdila účinnosť vakcíny 60 -75 % na symptomatický Covid-19 u osôb nad 70 rokov.

Vakcína Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson&Johnson)

EMA začala 16.2.2021 posudzovať podmienené schválenie vakcíny Ad26.COV2.S, ktorú podrobuje od 1.12.2020 tzv. rolling-review procesu. Schválenie sa očakáva v polovici marca. Uvedený nosič je súčasťou už schválených vakcín (Ebola). Základom posúdenia je štúdia COV3001, do ktorej bolo zaradených 43.783 osôb z USA, Južnej Afriky a viacerých krajín južnej Ameriky. Až 33,5 % súboru tvoria osoby nad 60 rokov, pričom 19,5 % je osôb nad 65 rokov. Účinnosť vakcíny v prevencii symptomatického Covid-19 potvrdeného RT-PCR bola k 22.1.2021, 66,9 % resp. 66,1 % pre obdobie 14 resp. 28 dní od zaočkovania. Vzhľadom k vysokému výskytu mutácií v Brazílii i Južnej Afrike, bola analyzovaná samostatne populácia v USA, kde vakcína dosiahla vyššiu účinnosť 74,4 % resp. 72 %. Efektivita proti závažnému Covid-19 po 28 dní bola 85 %. Žiadna osoba zaočkovaná Ad26.COV2.S nebola hospitalizovaná a ani nezomrela, pričom v placebovom ramene to bolo 16 hospitalizácií a 5 úmrtí.

Vakcína Sputnik V (Gamaleya NRCEM)

Dňa 4.3.2021 začala EMA tzv. rolling-review proces vakcíny Sputnik V, pričom Slovensko mimoriadne doviezlo túto vakcínu už 1.3.2021. Ide o dvojdávkovú vakcínu, ktorá s odstupom 21 dní kombinuje rôzne adenovírusové nosiče. Pri prvom podaní sa aplikuje vakcína s obsahom rAd26 a pri druhom rAd5. Výsledky predbežnej analýzy tretej fázy klinického skúšania na 21.977 osobách boli publikované v časopise The Lancet. Zaočkovaných bolo 16.501 osôb a placebové rameno tvorilo 4.902 osôb (pomer 3:1). Zastúpenie osôb nad 60 rokov bolo nízke a nedosahovalo ani 11 %. Účinnosť v prevencii RT-PCR potvrdeného

symptomatického Covid-19 po 21. dni od 1. dávky vakcíny (primárny parameter) bola 91,6 %. Účinnosť na závažný Covid-19 bol predbežne 100%.

Kontraindikácie a indikácie použitia vakcín.

Vzhľadom na fakt, že ide o neživé vakcíny, **reálnych kontraindikácií je relatívne málo**. Medzi základné patria:

- Akútne prebiehajúce febrilné infekčné ochorenie – odklad 2 týždne po konci príznakov
- Nestabilné a nekompensované chronické zápalové ochorenie (autoimunitné, alergické).
- Nestabilné a nekontrolované demyelinizačné ochorenie.
- Pacienti s anamnézou ťažkých anafylaktických reakcií buď po očkovaní alebo po iných alergénoch prípadne zložkách obsiahnutých v nových vakcínach. Dostupné Avakcíny neobsahujú ani zložky potravín, ani latex. V prípade týchto pacientov ide skôr o kontraindikáciu relatívnu, vyžadujúcu citlivé individuálne vyhodnotenie pomeru rizika a benefítu. Navyše, pacient po očkovaní ostáva 30 min v mieste očkovania pre prípad ev. včasných reakcií. Každé miesto realizácie očkovania musí byť pripravené na zvládnutie alergických reakcií.

Z hľadiska **očkovania u jedincov**, ktorý prekonali Covid-19 bolo paušálne odporúčané dodržať časový interval 90 dní od potvrdenia Covid-19. Doposiaľ nie je zrejmé, koľko trvá postinfekčná imunitná ochrana, najmä pri miernom priebehu Covid-19. Navyše, pozitívita protilátok anti-SARS-CoV2 ešte nemusí poskytnúť zaručenú ochranu pred re-infekciou (stúpajú údaje o jedincoch s reinfekciou). Preto aj pacienti s prekonaným Covid-19 by nemali byť trvale vylúčení z očkovania. Časový interval 90 dní bol stanovený konsenzuálne, keďže sa predpokladá, že minimálne toľko trvá postinfekčná ochrana. Akokoľvek, CDC (Centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb, *Centres for Diseases Control and Prevention*) umožňuje očkovanie aj po skončení izolácie pre Covid-19. Česká vakcinologická spoločnosť odporúča odklad 7 dní po ukončení izolácie u asymptomatických a 14 dní u symptomatických pacientov.

Zdravotníci predstavujú dôležitú skupinu vysokorizikových jedincov plne indikovaných pre očkovanie. Naopak, okrem **bežnej dospeléj populácie** je **indikované očkovanie pacientov s chronickými ochoreniami**, imunokompromitovaných jedincov, pacientov s autoimunitnými a alergickými ochoreniami, pacientov liečených biologickou a imunosupresívnou liečbou.

Záver

Príchod vakcín proti Covid-19 patrí medzi najočakávanejšie udalosti tohto obdobia. Prichádzajúce vakcíny, ich princíp ako aj ostatné technické aspekty nadväzujú na desaťročia vývoja a výskumu v oblasti vakcinológie. Tak ako k akejkolvek vakcíne či lieku, aj k vakcínam proti Covid-19 treba pristupovať s rešpektom, ktorý by však nemal viesť k neodôvodnenému odmietaniu či falošného kontraindikovaniu očkovania v praxi. Aj na základe predchádzajúcich mesiacov je evidentné, že iná možnosť ukončenia pandémie v dohľade nie je.

Literatúra:

- Al-Kassmy J. et al. Vaccine candidates against coronavirus infections. Where does COVID-19 stand? *Viruses* 2020;12:861.
- Harrison EA. et al. Vaccine confidence in the time of COVID-19. *Eur J Epidemiol* 2020;35:325-330.
- Jeyanathan M. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20:615-632.
- Kaur SP. et al. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res* 2020;288:198114.
- Polack FP. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020.
- Sahin U. et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and T_H1 T cell responses. *Nature* 2020;586:594-599.
- Sewell HF. et al. Covid-19 vaccines: delivering protective immunity. *BMJ* 2020;371:m4838.
- https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fcovid-19%2Finfo-by-product%2Fpfizer%2Fclinical-considerations.html
- <https://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska>
- Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; : NEJMoa2101765.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403–16.
- Kremsner P, Mann P, Bosch J, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. *medRxiv*. 2020; : 2020.11.09.20228551. 1
- Rinott E, Youngster I, Lewis YE. Reduction in COVID-19 Patients Requiring Mechanical Ventilation Following Implementation of a National COVID-19 Vaccination Program — Israel , December 2020 – February 2021. *MMWR* 2021;70: 18-21.
- United States Department of Health and Human Services (DHHS), Public Health Service (PHS), Centers for Disease Control (CDC) / Food and Drug Administration (FDA), Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) 1990 - 02/19/2021, CDC WONDER On-line Database. Accessed at <http://wonder.cdc.gov/vaers.html> on Feb 28, 2021 8:26:17 AM 1
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020; 396: 1979–93.
- Voysey M et al Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3777268>
- Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 2021 FDA Briefing Document Janssen Ad26.COVS Vaccine for the Prevention of COVID-19. <https://www.fda.gov/media/146219/download>.
- Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 6736: 1–11.
- Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease , hospitalisations and mortality in older adults in England. *medRxiv* 2021; : 2021.03.01.21252652.