Kombinácie rôznych druhov vakcín proti COVID-19

Infoletter 11 verzia november 2021

prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, FAAAAI[1,2,3]
MUDr. Radovan Košturiak, PhD.[4]
doc. MUDr. Martin Hrubiško, PhD., mim.prof.[5,6]
MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH[7]

[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*
[5]*Odd. Klin. imunológie a alergológie OÚSA*
[6]*Ústav laboratórnej medicíny SZU a OÚSA, Bratislava*
[7]*Klinika detí a dorastu, Lekárska fakulta Univerzity P.J. Šafárika, Detská fakultná nemocnica Košice*

Úvod:

- V klinickej praxi môže nastať situácia, kedy je potrebné na kompletizáciu očkovacej schémy proti COVID-19 a zabezpečenie plnej ochrany pred ochorením **použiť dva rôzne druhy vakcín proti ochoreniu COVID-19**. Tento postup dostal v odbornej literatúre pomenovanie „***mix&match***“. Po prechodnom období boli publikované nielen údaje o **imunogenite a bezpečnosti**, ale aj o **účinnosti**.
- Z imunologického hľadiska ide o **stratégiu heterológnej imunitnej odpovede pri použití odlišnej základnej a opakovanej očkovacej dávky** (*heterologous prime-boost strategy*).
- V súčasnosti sa prístup *mix&match* môže uplatniť:
  - pri **kompletizácii základnej schémy** očkovania
  - pri podaní **tretej, posilňovacej (booster) dávky.**
- **Dôvodom** môže byť:
  - **Závažná vedľajšia príhoda po podaní prvej dávky vakcíny proti COVID-19** s kontraindikáciou podania druhej dávky rovnakej vakcíny (napr. anafylaktická reakcia po podaní mRNA vakcíny, vakcínou indukovaná imúnna trombocytopénia s trombózou – VITT – po vektorovej vakcíne),
  - **Nedostupnosť rovnakého druhu vakcíny** (logistické dôvody, výpadok na trhu a pod.) – to platí v našich podmienkach pre osoby očkované jednou alebo dvomi dávkami vakcíny Vaxzevria® prípadne Sputnik V®.
  - **Očkovanie prvou dávkou vakcíny proti COVID-19 v zahraničí**, ktorá nie je na Slovensku registrovaná alebo k dispozícii.
  - **Odporúčaný postup pri niektorých druhoch vakcín proti COVID-19 –** napr. pri podaní druhej dávky pri jednodávkovej vakcíne Janssen/Johnson&Johnson® alebo 3. dávky po základnej schéme vakcíny Vaxzevria® prípadne Sputniku V®.
- V kontexte aktuálne registrovaných vakcín na Slovensku prichádza do úvahy okrem **kombinácie dvoch mRNA vakcín (Pfizer a Moderna) aj kombinácia vektorovej a mRNA vakcíny**, a to v týchto poradiach:
  - 1. dávka vektorovej vakcíny a 2. dávka mRNA vakcíny,
  - 1. dávka mRNA vakcíny a 2. dávky vektorovej vakcíny.
  - 3. dávka mRNA vakcíny po dvoch dávkach vektorovej vakcíny
- V súčasnosti prebieha viacero klinických štúdií a pozorovaní s rôznymi kombináciami vakcín proti COVID-19, ktoré vyhodnocujú imunogenitu, bezpečnosť aj účinnosť.

Tento text je duševným vlastníctvom jeho autora/autorov a ako taký je chránený v zmysle Autorského zákona. Akékoľvek neoprávnené šírenie akejkoľvek jeho časti bez súhlasu autora/autorov je zakázané.

Imunogenita, účinnosť a bezpečnosť kombinácie vakcín proti COVID-19

- Donedávna **neboli publikované dáta o účinnosti podania kombinácie dvoch rôznych vakcín** proti ochoreniu COVID-19, avšak vzhľadom na dostupné výsledky imunogenity takejto kombinácie vakcín sa predpokladala účinnosť minimálne na rovnakej úrovni ako pri podaní dvoch dávok jedného druhu vakcíny. **V súčasnosti štúdie už potvrdili aj porovnateľnú, ev. dokonca lepšiu účinnosť** ako pri podaní dvoch dávok rovnakej vakcíny.
- **Dostupné skupiny vakcín proti COVID-19** (mRNA vakcíny, vektorové vakcíny) **nemajú síce rovnaké zloženie** (napr. iné stabilizátory), ale v konečnom dôsledku indukujú imunitnú odpoveď voči rovnakému cieľového antigénu - S-proteínu - hoci odlišným spôsobom.
- **Reálne údaje** o účinnosti a bezpečnosti kombinácií rôznych druhov vakcín proti COVID-19 **prinášajú realizované a následne publikované klinické štúdie a tiež dáta z reálnej praxe** z krajín, kde v súčasnosti odporúčajú kombinácie vakcín proti COVID-19 v kontexte výskytu niektorých zriedkavých nežiaducich účinkov pri niektorých druhoch vakcín po prvej dávke.
- V súčasnosti dostupné práce a štúdie ukazujú, že kombinácie dvoch druhov vakcín proti COVID-19 môžu viesť dokonca ku **komplexnejšej imunitnej odpovedi**. V štúdii **CombiVacS** (osoby vo veku 18 – 60 rokov) bola imunitná odpoveď pri podaní 1. dávky vektorovej vakcíny spoločnosti AstraZeneca a 2. dávky mRNA vakcíny spoločnosti Pfizer vyššia v porovnaní s dvomi dávkami vakcíny spoločnosti AstraZeneca. V štúdii **Com-COV** (vek nad 50 rokov) boli hodnoty neutralizujúcich protilátok proti S-proteínu vyššie pri kombinácii vakcín (1. dávka Vaxzevria® (AstraZeneca) a 2. dávka Comirnaty® (Pfizer) v porovnaní s dvomi dávkami vakcíny spoločnosti AstraZeneca. Koncentrácie protilátok boli porovnateľné s hodnotami po očkovaní dvomi dávkami vakcíny spoločnosti Pfizer. Podobne bola zaznamenaná aj robustnejšia celulárna post-vakcinačná odpoveď pri podaní kombinácie vakcín v poradí 1. dávka Vaxzvria® → 2. dávka Comirnaty®. Aj iné práce priniesli podobné výsledky. Zdá sa, že poradie rôznych vakcín vykazuje podobné rozdiely v imunogenite (1. dávka Vaxzevria® → 2. dávka Comirnaty® alebo 1. dávka Vaxzevria® → 2. dávka Comirnaty®).
- **Z hľadiska imunogenity –** kombinácia vektorovej a mRNA vakcíny vykazuje porovnateľnú resp. vyššiu imunogenitu v porovnaní s homológnym očkovaním, a to najmä dvomi dávkami vektorovej vakcíny. Prítomná je:
    - **vyššia tvorba protilátok** proti S-proteínu ako aj RBD doméne,
    - **vyššia tvorba neutralizujúcich protilátok,**
    - **vyššie zastúpenie** prepnutých aj neprepnutých **pamäťových B-lymfocytov,**
    - **lepšia špecifická celulárna odpoveď** ($CD4^+$ aj $CD8^+$ lymfocyty) – vektorová vakcína + mRNA > 2x vektorová vakcína > 2x mRNA vakcína,
    - vyššia **tvorba interferónov**.
- V štúdii **Com-COV** (odstup medzi dávkami 4 týždne) bol **výskyt nežiaducich účinkov vyšší pri kombinácii rôznych vakcín v porovnaní s dvomi dávkami rovnakej vakcíny**. Častejší bol výskyt miernych a stredne ťažkých vedľajších príhod (horúčka, zimnica, bolesti hlavy a svalov), pričom všetky odzneli bez následkov. Naopak, štúdia **CombiVacS** (odstup medzi dávkami 8 – 12 týždňov) nezaznamenala vyšší výskyt vedľajších príhod pri kombinácii vakcín v porovnaní s očkovaním dvomi dávkami tej istej vakcíny. V prípade pacientov po orgánovej transplantácii bola kombinácia mix&match najlepšie tolerovaná. Ani v jednej z týchto štúdií **neboli zaznamenané závažné vedľajšie príhody**. Výskyt bežných nežiaducich príhod **koreloval skôr s parametrami bunkovej imunity**, nebola zaznamenaná korelácia s hodnotou protilátok proti S-proteínu. V súčasnosti je celkový počet osôb očkovaných stratégiou mix&match v štúdiách takmer **300 000**. Ani pri tomto počte neboli zaznamenané závažné raritné vedľajšie príhody.

Tento text je duševným vlastníctvom jeho autora/autorov a ako taký je chránený v zmysle Autorského zákona. Akékoľvek neoprávnené šírenie akejkoľvek jeho časti bez súhlasu autora/autorov je zakázané.

- Z hľadiska účinnosti boli **publikované viaceré práce, ktoré potvrdili výbornú účinnosť mix&match očkovania**:
    - 88% účinnosť od 14 dní po druhej dávke, a to aj proti delta-variantu (Gram et al., medRxiv 2021 - preprint),
    - 67 – 79% účinnosť v závislosti od druhu mRNA vakcíny – vyššia účinnosť v porovnaní s homológnym očkovaním 2 dávkami Vaxzevria® (50%) účinnosť – aj proti delta variantu (Nordstrom et al., 2021).
    - Polovičný výskyt infekcií v skupine očkovanej mix&match v porovnaní so skupinou s dvomi dávkami vakcíny Comirnaty® (Pozzetto et al., 2021).

Realizácia očkovania kombináciou dvoch druhov vakcín proti COVID-19

- V prípade **výraznejšej lokálnej reakcie po prvej dávke alebo reaktívnej lymfadenopatie v regionálnej oblasti miesta očkovani**a je odporúčané **podanie druhej dávky rovnakej vakcíny**, ale **do kontralaterálneho ramena**.
- **Kombinácia vakcín** by mala byť realizovaná v našich podmienkach **z vyššie uvedených dôvodov - buď zo zdravotnej kontraindikácie pre podanie druhej dávky rovnakej vakcíny**, z dôvodu **nedostupnosti pôvodnej vakcíny** alebo **platného odporúčania** podania ďalšej dávky inej vakcíny (tretia dávka po základnej schéme Vaxzevria® alebo Sputnik V®, druhá dávka pri vakcíne Janssen/Johnson&Johnson).
- **Kontraindikáciou podania rovnakého druhu vakcíny ako druhej dávky je**:
    - **Systémová alergická reakcia včasného typu** (t.j. do 4 hodín),
    - **Anafylaktická reakcia skorého aj neskorého typu po prvej dávke** – jasne zdokumentovaná (je potrebné pred druhou dávkou vyšetrenie u klinického imunológa s vyhodnotením danej reakcie, ev. identifikácie možnej príčinnej zložky, ktorá vyvolala danú alergickú reakciu) a vylúčiť aj ev. alergiu na iný druh vakcíny s iným zložením (t. j. s chýbajúcou potenciálne alergénnou zložkou, napr. stabilizátorom).
    - **Vakcínou indukovaná imúnna trombocytopénia s trombózou** (VITT) po prvej dávke vektorovej vakcíny (Pozn.: riziko VITT je neporovnateľne vyššie pri prvej dávke v porovnaní s druhou dávkou vektorovej vakcíny).
    - **Závažné perzistujúce vedľajšie príhody po prvej dávke** (napr. neurologické komplikácie).
- **Interval medzi dvomi dávkami rôznych vakcín** proti COVID-19 v rámci základnej schémy očkovania by mal byť **minimálne 28 dní**, hoci niektoré práce naznačujú lepšiu toleranciu pri odstupe 8 – 12 týždňov.
- Pri podaní **tretej posilňujúcej dávky** po základnej dvojdávkovej schéme vektorovej vakcíny je interval **6 mesiacov od podania druhej dávky** – podáva sa mRNA vakcína (druh určuje vyhláška MZ SR).
- Pri vakcíne **Janssen/Johnson&Johnson** aktuálne odporúča CDC (Centrum pre kontrolu chorôb) podanie booster dávky u všetkých s časovým odstupom **minimálne 2 mesiace od dávky prvej**, pričom ako booster možno použiť mRNA vakcínu alebo rovnakú dávku vakcíny Janssen/Johnson&Johnson®.

Záver:

- **Klinická prax si vyžiadala možnosť kombinácií rôznych druhov vakcín proti COVID-19** u vybraných osôb, a to z medicínskych ako aj technických dôvodov.
- Kombinácie rôznych druhov vakcín proti COVID-19 (tzv. *mix&match*) indukujú **komplexnú imunitnú post-vakcinačnú odpoveď**, ktorá je podľa publikovaných údajov dokonca **lepšia** v porovnaní s podaním dvoch dávok vektorovej vakcíny.

Tento text je duševným vlastníctvom jeho autora/autorov a ako taký je chránený v zmysle Autorského zákona. Akékoľvek neoprávnené šírenie akejkoľvek jeho časti bez súhlasu autora/autorov je zakázané.

- V súčasnosti sú **k dispozícii tak dáta o imunogenite a reaktogenite**, ako aj dáta o účinnosti tejto vakcinačnej stratégie. Štúdie a klinické pozorovania potvrdili **výbornú** (a dokonca komplexnejšiu) **imunogenitu**, **priaznivý bezpečnostný profil** ako aj **porovnateľnú ev. vyššiu účinnosť** ako pri podaní dvoch dávok jednej vakcíny.
- **Kombinácia rôznych vakcín proti COVID-19 vykazuje rovnakú alebo o niečo vyššiu frekvenciu bežných včasných vedľajších príhod** v porovnaní s podaním dvoch dávok rovnakej vakcíny (v.s. v závislosti od intervalu medzi dávkami). Závažné vedľajšie príhody neboli zaznamenané, pričom v publikovaných štúdiách bolo touto stratégiou očkovaných už takmer 300 000 osôb.
- **Interval medzi dvomi dávkami** rôznych druhov vakcín proti COVID-19 **pri očkovaní v rámci základnej schémy** by mal byť **minimálne 28 dní**, druhú dávku možno však posunúť až do času 8 – 12 týždňov po prvej dávke (avšak s rizikom neskoršieho dosiahnutia plnej ochrany).
- Pri aplikácii **tretej posilňovacej (booster) dávky** je odstup od základnej dvojdávkovej schémy (vektorovej vakcíny) **minimálne 6 mesiacov** a podáva sa **mRNA vakcína**. Pri podaní druhej posilňujúcej dávky v prípade jednodávkovej vakcíny **Janssen/Johnson&Johnson** sa aplikuje **mRNA vakcína s minimálnym odstupom 2 mesiace** od podania základnej prvej dávky.
- Pri mix&match stratégii (či už v rámci základnej schémy alebo pri podaní posilňovacej booster dávky) je potrebné sa riadiť oficiálnymi odporúčaniami. Voľba kombinácie vakcín by nemala byť určovaná pacientom/očkovanou osobou.

Literatúra:

- Atmar RL. et al. Heterologous SARS-CoV-2 booster vaccinations – preliminary report. medRxiv 2021 [preprint].
- Borobia AM. et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2021;398:121-130.
- Callaway E. Mixing COVID vaccines triggers potent immune response. Nature 2021;593:491-492.
- CDC, Interchangeability of COVID-19 vaccine products. Dostupné na: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html
- Duarte-Salles T. et al. Heterologous vaccine regimens against COVID-19. Lancet 2021;398:94-95.
- Frellick M. Clinical trials mix vaccine types to boost COVID protection. Medscape Apr 07, 2021.
- Gilbert PJ. et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial. medRxiv 2021 [preprint].
- Gram M.A. et al. Vaccine effectiveness when combining the ChAdOx1 vaccine as the first dose with an mRNA COVID-19 vaccine as the second dose. medRxiv 2021 [preprint].
- He Q. et al. Heterologous prime-boost: breaking the protective immune response bottleneck of COVID-19 vaccine candidates. Emerg Microbes Infect 2021;10:629-627.
- Hillus D. et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2021 [in press].
- Jeseňák M., Urbančíková I., Košturiak R. Vademékum očkovania proti COVID-19. 2021. Bratislava: A-medi management s.r.o., 1. vydanie, 188 ss.
- Kunal S. et al. Mix and match COVID-19 vaccines: potential benefit and perspective from India. Postgrad Med J 2021 [in press].
- Ledford H. Could mixing COVID vaccines booster immune response? Nature 2021;590:375-376.
- Lewis D. The case is growing for mix-and-match COVID vaccines. Nature 2021;595:344-345.
- Liu X. et al. Safety and immunogenicity report from the Com-COV study – a single-blind randomised non-inferiority trial comparing heterologous and homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine. Lancet 2021;398:856-869.
- Nordstrom P. et al. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: a nationwide cohort study. Lancet Reg Health 2021 [in press].
- Pozzetto B. et al. Immunogenicity and efficacy of heterologous ChadOx1/BNT162b2 vaccination. Nature Med 2021 [in press].

Tento text je duševným vlastníctvom jeho autora/autorov a ako taký je chránený v zmysle Autorského zákona. Akékoľvek neoprávnené šírenie akejkoľvek jeho časti bez súhlasu autora/autorov je zakázané.

- Schmidt T. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. Nature Med 2021;27:1530-1535.
- Schmidt T. et al. Cellular immunity predominates over humoral immunity after homologous and heterologous mRNA and vector-based COVID-19 vaccine regimens in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2021 [in press].
- Shawn RH. et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. Lancet 2021;397:P2043-2046.
- Spencer AJ. et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice. Nature Comm 2021:12:2893.
- www.cdc.gov

Tento text je duševným vlastníctvom jeho autora/autorov a ako taký je chránený v zmysle Autorského zákona. Akékoľvek neoprávnené šírenie akejkoľvek jeho časti bez súhlasu autora/autorov je zakázané.