

Kombinácie rôznych druhov vakcín proti COVID-19

Infoletter 11

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

MUDr. Radovan Košturiak, PhD.⁴

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim.prof.^{5,6}

MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH⁷

¹Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

²Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

³Klinika pneumológie a fýziológie JLF UK a UN Martin

⁴Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

⁵Odd. Klin. imunológie a alergológie OÚSA

⁶Ústav laboratórnej medicíny SZU a OÚSA, Bratislava

⁷Klinika 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*“.
- Z imunologického hľadiska ide o **stratégiu heterológnej imunitnej odpovede pri použití odlišnej základnej a opakovanej očkovacej dávky** (*heterologous prime-boost strategy*).
- **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 trombocytopenia s trombózou – VITT – po vektorovej vakcíne),
 - **Nedostupnosť rovnakého druhu vakcíny** (logistické dôvody, výpadok na trhu a pod.),
 - **Očkovanie prvou dávkou vakcíny proti COVID-19 v zahraničí**, ktorá nie je na Slovensku registrovaná alebo k dispozícii.
- 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 dvoch poradiach:
 - 1. dávka vektorovej vakcíny a 2. dávka mRNA vakcíny,
 - 1. dávka mRNA vakcíny a 2. dávky vektorovej vakcíny.
- V súčasnosti prebieha viacero klinických štúdií a pozorovaní s rôznymi kombináciami vakcín proti COVID-19.

Účinnosť a bezpečnosť kombinácie vakcín proti COVID-19

- Zatiaľ **neboli publikované dáta o účinnosti podania kombinácie dvoch rôznych vakcín** proti ochoreniu COVID-19, avšak vzhľadom na dostupné výsledky imunogenity takejto kombinácie vakcín sa predpokladá účinnosť minimálne na rovnakej úrovni ako pri podaní dvoch dávok jedného druhu vakcíny.

- **Dostupné skupiny vakcín proti COVID-19** (mRNA vakcíny, vektorové vakcíny) **nemajú rovnaké zloženie** (napr. iné stabilizátory) a indukujú imunitnú odpoveď voči S-proteínu odlišným spôsobom. Z imunologického hľadiska by **mala byť dosiahnutá dostatočná účinnosť očkovania aj ochrana pred ochorením pri porovnateľnej bezpečnosti**.
- **Presnejšie údaje** o účinnosti a bezpečnosti kombinácií rôznych druhov vakcín proti COVID-19 **prinesú realizované a plánované 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 štúdií **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 štúdií **Com-COV** (vek nad 50 rokov) boli hodnoty neutralizujúcich protilátok proti S-proteínu vyššie pri kombinácii vakcín (1. dávka AstraZeneca a 2. dávka 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 AstraZeneca → 2. dávka Pfizer. Aj iné práce priniesli podobné výsledky. Zdá sa, že poradie rôznych vakcín vykazuje podobné rozdiely v imunogenite (1. dávka AstraZeneca → 2. dávka Pfizer alebo 1. dávka Pfizer → 2. dávka AstraZeneca).
- V štúdií **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. Ani v jednej z týchto štúdií **neboli zaznamenané závažné vedľajšie príhody**. Treba však upozorniť, že celkový počet osôb v jednotlivých štúdiách nepresiahol 1000 osôb (celkový počet vo všetkých štúdiách bol približne 1500 osôb očkovaných v režime *mix&match*), a preto sa niektoré raritné závažné vedľajšie príhody nemuseli objaviť. Preto **je nevyhnutné naďalej monitorovať bezpečnosť kombinácie vakcín, ktorá by mala byť použitá len pri odôvodnenej medicínskej indikácii**.

Realizácia očkovania kombináciou dvoch druhov vakcín proti COVID-19

- Ak bol pacient očkovaný prvou dávkou konkrétnej vakcíny, **nemal závažnú vedľajšiu príhodu** (pre kontraindikáciu podania druhej dávky) a **druhá dávka nie je dostupná**, je možné:
 - buď druhú dávku posunúť do času opätovnej dostupnosti danej vakcíny, ktorou bola začatá vakcinačná schéma (dávka podaná neskôr sa „počíta“),
 - v prípade rizika nadmerného predlžovania daného intervalu s ohrozením pacienta vznikom ochorenia COVID-19 v dôsledku nekompletnej schémy je na zváženie podanie druhej dávky inej vakcíny rovnakého druhu (napr. iná mRNA vakcína alebo vektorová vakcína).
- V prípade **výraznejšej lokálnej reakcie po prvej dávke alebo reaktívnej lymfadenopatie v regionálnej oblasti miesta očkovania** je odporúčané **podanie druhej dávky rovnakej vakcíny, ale do kontralaterálneho ramena**.
- **Kombinácia vakcín by mala byť realizovaná v našich podmienkach takmer výlučne z dôvodu zdravotnej kontraindikácie pre podanie druhej dávky rovnakej vakcíny, čiže v medicínsky odôvodniteľných situáciách**. Dôvodom by nemala byť len požiadavka pacienta na iný druh vakcíny.

- **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 cieľom identifikovať príčinnú zložku pre 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 trombocytopenia 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 by mal byť minimálne 28 dní**, hoci niektoré práce naznačujú lepšiu toleranciu pri odstupe 8 – 12 týždňov.
- Pri očkovaní vektorovou vakcínou (2. dávka) po prvej dávke mRNA vakcíny (z medicínskej indikácie) je na zváženie podanie preferenčne jednodávkovej vakcíny Johnson&Johnson (jedna dávka predstavuje plnú očkovaciu schému touto vakcínou).
- Ak došlo ku kombinácii vakcín náhodne, t.j. na základe administratívnej alebo organizačnej chyby v očkovačom centre, **nie je potrebné podanie ďalšej dávky**, ale daná skutočnosť sa má **zaznačiť do zdravotného záznamu pacienta** a hlásiť na ŠUKL – www.sukl.sk. Hlásiť na ŠUKL je potrebné aj situácie, ktoré sú mimo postupov odporúčaných v SPC daných vakcín.

Záver:

- **Klinická prax si vyžiadala možnosť kombinácií rôznych druhov vakcín proti COVID-19** u vybraných osôb, a to najmä pri kontraindikácii podania druhej dávky rovnakej vakcíny.
- 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.
- V súčasnosti sú **k dispozícii predovšetkým dáta o imunogenite a reaktogenite**, účinnostné dáta sú aproximáciou z homológneho očkovania. Účinnostné dáta by mali priniesť prebiehajúce štúdie ako aj dáta z reálnej praxe.
- **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, avšak potrebné sú údaje od väčšieho počtu takto očkovaných osôb a ďalší monitoring.
- **Interval medzi dvomi dávkami rôznych druhov vakcín proti COVID-19 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).
- Osoba sa považuje za kompletne očkovanú, pokiaľ je viac ako 14 dní po očkovaní druhou dávkou mRNA alebo vektorovej vakcíny, prípadne viac ako 14 dní po jednej dávke vakcíny Johnson&Johnson.
- **Dôvod pre kombináciu rôznych druhov vakcín proti ochoreniu COVID-19 by mal byť predovšetkým medicínsky** (závažná nežiaduca udalosť po prvej dávke vakcíny).

Literatúra:

- 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.

- 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.
- 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. *medRxiv* 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.
- Ledford H. Could mixing COVID vaccines booster immune response? *Nature* 2021;590:375-376.
- 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 [in press].
- Schmidt T. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. *medRxiv* 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.