

# Očkovacie látky na báze mRNA v prevencii COVID-19: nová éra vo vakcinológii

Miloš Jeseňák, Radovan Košturiak

*S nástupom celosvetovej pandémie ochorenia COVID-19 spôsobeného vírusom SARS-CoV-2 sa stali dostupné a účinné vakcíny nevyhnutným nástrojom umožňujúcim zvládnuť pandémiu. Stali sa zároveň nádejou pre zvládnuť ďalších nových pandémií v budúcnosti. V minulosti bol priemerný čas medzi vynájdením vakcíny po jej uvedení do praxe približne 10-15 rokov, s jedinou výnimkou, ktorou bola vakcína proti mumpsu uvedená na trh už po 4 rokoch od začiatku jej vývoja. Aj na princípoch súčasných mRNA vakcín sa pracovalo viac ako dve desaťročia. Práve to umožnilo ich rýchle použitie po objavení novej hrozby – pandemického SARS-CoV-2. Dnes sú v dôsledku bezprecedentného objemu výskumu a nárastu vedeckých publikácií dostupné veľmi bohaté údaje o ich imunogenite, bezpečnostnom profile, účinnosti a efektívnosti v rôznych vekových i etnických skupinách, ako aj v najrozmanitejších epidemiologických podmienkach. Tento stručný článok poskytuje výber relevantných údajov týkajúcich sa vakcíny mRNA-1273.*

**Kľúčové slová:** očkovanie, vakcína, COVID-19, SARS-CoV-2

## **mRNA-based vaccines in the prevention of COVID-19: a new era in vaccinology**

*With the surge of COVID-19 pandemics caused by SARS-CoV-2, safe and effective vaccines became essential part of the pandemic's containment. Vaccines also became a hope for overcoming new pandemics in the future. In the past, the average time from invention of the vaccine to market licensure was 10-15 years, mumps vaccine being one exemption (4 years). There is more than 20 years long history behind the mRNA platform of current vaccines. That science allowed quick development and introduction when the new threat – pandemic SARS-CoV-2 – occurred. Today, as a result of unprecedented research volume and increased number of scientific publications, numerous data are available on the immunogenicity, safety, efficacy and effectiveness of the vaccines in different age, race and ethnic groups, as well as in diverse epidemiological settings. This article provides selection of the relevant data related to vaccine mRNA-1273.*

**Keywords:** vaccination, vaccine, COVID-19, SARS-CoV-2

Všeobec. lek. 2022; 1 (1): 31-37

## **Technológia mRNA-1273 a mechanizmus účinku**

Vakcíny mRNA predstavujú samostatný typ očkovacích látok, ktoré síce boli uvedené na trh prvýkrát ako nástroj prevencie COVID-19, avšak predmetom základného výskumu sú už dlhší čas a nadväzujú na niekoľkodesaťročnú výskumnú platformu. Vakcína mRNA kódujúca cieľový proteín, v prípade SARS-CoV-2 je to spike proteín (S), ktorý je hlavným nositeľom antigenicity vírusu, je vo vakcíne mRNA-1273 uzatvorená vnútri lipidovej nanočastice (LNP)<sup>(1)</sup>. Prostredníctvom LNP sa mRNA dostáva cez cytoplazmatickú membránu do cytoplazmy cieľovej bunky, kde sa viaže na ribozómy a plní funkciu matrice, podľa ktorej sa syntetizuje cieľový proteín. Vakcinačná mRNA sa nereplikuje, je iba prechodne exprimovaná najmä dendritickými bunkami a makrofágmi<sup>1</sup>. V priebehu niekoľkých dní je mRNA prirodzene odbúraná bunkovými RN-ázami<sup>(1-3)</sup>. Následne dochádza aj k zastaveniu tvorby S proteínu či jeho kratších častí<sup>(2,3)</sup>.

Súčasnú vakcínu proti SARS-CoV-2 sú založené na S proteíne, pretože ide o hlavnú štruktúru vírusu, proti ktorej sú namierené neutralizačné protilátky (NAb). Preto účinná vakcína má obsahovať S proteín, ktorý si zachováva svoju prirodzenú konformáciu<sup>(4)</sup>. Aby sa pri infekcii zabránilo vniknutiu vírusu SARS-CoV-2 do hostiteľskej bunky, musia vakcínou indu-

kované protilátky zablokovat' S proteín ešte predtým, ako sa môže naviazať na receptor angiotenzínkonvertázy 2 (ACE2). mRNA-1273 kóduje celý S proteín (jeho konečná forma pozostáva z 1 273 aminokyselín) s dvoma prolínovými substitúciami, zabezpečujúcimi lepšiu stabilitu a aj imunogenitu prefúznej formy S-2P<sup>(4)</sup>. Vzniknutý S proteín u zaočkovaných osôb vyvoláva protilátkovú aj bunkovú imunitnú odpoveď, pričom najdôležitejšia je indukcia neutralizujúcich funkčných protilátok<sup>(1-3)</sup>.

## **Klinický profil**

Klinický vývoj vakcín sa začal ihneď po zverejnení sekvencie genómu nového koronavírusu. Len v Európskej únii sa podľa údajov Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb do mája (k 11. 5. 2022) podalo viac ako 700 miliónov dávok BNT162b2 (tozinameran) a viac ako 208 miliónov dávok mRNA-1273 (elazomeran)<sup>(5)</sup>. Tento prehľadový článok je venovaný liekovému profilu poslednej menovanej vakcíny.

Vakcína mRNA-1273 je autorizovaná na použitie v krajinách Európskej únie a európskeho hospodárskeho priestoru a Európska lieková agentúra (EMA) schválila jej indikáciu nasledovne: aktívna imunizácia na prevenciu ochorenia COVID-19 spôsobeného SARS-CoV-2 u osôb vo veku 6 rokov a starších<sup>(1)</sup> (**tabuľka 1**).

**Tabuľka 1.** Dávkovanie a očkovacia schéma podľa vekových kategórií. Podľa SPC mRNA-1273, 05/2022<sup>(4)</sup>

Vek	Obsah mRNA v dávke a objem	Dávkovanie a schéma	Poznámka
6 – 11 rokov	50 µg – 0,25 ml	2 dávky s odstupom 1 mesiac (2+0). Booster nie je stanovený.	Rovnaká formulácia pre všetky vekové kategórie.
12 – 17 rokov	100 µg – 0,50 ml	2 dávky s odstupom 1 mesiac (2+0). Booster nie je stanovený.	
18+ rokov	100 µg – 0,50 ml	2 dávky s odstupom 1 mesiac. Booster 50 µg (0,25 ml) s odstupom aspoň 3 mesiace (2+1) Heterológny booster (mix-and-match) je možný po predošlej adenovírusovej alebo mRNA základnej schéme.	
Imunokompromitovaní 6 – 11 rokov	50 µg – 0,25 ml	3 dávky základného očkovania s mesačnými intervalmi.	
Imunokompromitovaní 12+ rokov	100 µg – 0,50 ml	3 dávky základného očkovania s mesačnými intervalmi.	

**Tabuľka 2.** Imunogenita v štúdiu TeenCOVE podľa Ali & Berman et al. N Engl J Med. 2021. 385:2241-2251.

Koncový ukazovateľ (deň 57)	GMT (CI <sub>95%</sub> ) 12- až <18-roční n = 340	GMT (CI <sub>95%</sub> ) 18- až 25-roční n = 296	GMT pomer (CI <sub>95%</sub> )	Primárny cieľ
PsVNA ID <sub>50</sub> GMT	1401,7 (1 276,3 – 1 539,4)	1 301,3 (1 177 – 1 438,8)	1,08 (0,94 – 1,24)	Splnený
Koncový ukazovateľ (deň 57)	Miera séropozitivity n, % (CI <sub>95%</sub> )	Miera séropozitivity n, % (CI <sub>95%</sub> )	Rozdiel v séropozitivite (P203 – P301) % (CI <sub>95%</sub> )	Primárny cieľ
PsVNA ID <sub>50</sub> Séropozitivita	336, 98,8 (97 – 99,7)	292, 98,6 (96,6 – 99,6)	0,2 (–1,8 – 2,4)	Splnený

PsVNA – pseudovírusový neutralizačný test s lentivírusovým vektorom; ID<sub>50</sub> – infekčná dávka vírusu, pri ktorej je infikovaných 50 % testovaných buniek; GMT – geometrické priemery titrov; CI<sub>95%</sub> – 95 % interval spoľahlivosti

### Klinické skúšanie COVE

**COVE** (Coronavirus Efficacy) je longitudinálna, randomizovaná, jednostranne zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia 3. fázy, zameraná na stanovenie účinnosti (efficacy), bezpečnosti a imunogenity vakcíny mRNA-1273 u dospelých od 18 rokov, ktorí sú vo zvýšenom riziku infekcie a komplikácií infekcie SARS-CoV-2 (NCT04470427)<sup>(6)</sup>. Celkovo sa na štúdiu zúčastnilo viac než 30 000 osôb, ktoré boli randomizované 1: 1 do skupiny očkovanej 2 dávkami 100 µg mRNA-1273 alebo do skupiny s placebo.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (AE) boli bolesť v mieste vpichu (92 %), únava (70 %), bolesť hlavy (64,7 %). Intenzita nežiaducich reakcií bola zvyčajne mierna alebo stredná a nežiaduce reakcie odzneli do niekoľkých dní po očkovaní. O niečo nižšia frekvencia výskytu AE bola spojená s vyšším vekom. Tiež bolo pozorované, že lokálne aj systémové nežiaduce reakcie boli častejšie hlásené po 2. dávke než po 1. dávke.

Medzi účastníkmi primárnej analýzy účinnosti neboli hlásené žiadne prípady závažného ochorenia COVID-19 v očkovanej skupine v porovnaní s 30 závažnými prípadmi a 1 úmrtím hlásenými v skupine s placebo<sup>(7)</sup>. V záverečnej analýze boli potvrdené výsledky primárnej analýzy, t. j. účinnosť 93,2 % (CI<sub>95%</sub> 91 – 94,8) proti COVID-19 a účinnosť 98,2 % (CI<sub>95%</sub> 92,8 – 99,6) proti závažnému ochoreniu COVID-19. Tieto údaje boli konzistentné v rôznych študovaných podskupinách podľa rasy, etnika, veku a komorbidít<sup>(8)</sup>.

### TeenCOVE & KidCOVE – údaje z klinického skúšania u detí a adolescentov

**TeenCOVE**<sup>(9)</sup> je štúdia 2./3. fázy zameraná na stanovenie bezpečnosti a účinnosti mRNA-1273 u adolescentov vo veku od 12 do 18 rokov. V štúdiu TeenCOVE boli analyzované a publiko-

vané výsledky analýzy zatiaľ od 3 732 účastníkov, z ktorých 26 % bolo vo vekovej skupine 12 – 15 rokov a 74 % v skupine 16 – 17 rokov. Bezpečnostný profil a profil tolerability bol podobný tomu, čo bolo pozorované u mladých dospelých v štúdiu COVE, pričom najčastejšou AE bola bolesť v mieste vpichu (92 % po druhej dávke).

Imunogenita u 12- až 17-ročných adolescentov v zmysle geometrických priemerov titrov (GMT) protilátok bola noninferiorna oproti kontrolnej skupine, ktorou boli séra mladých dospelých zaradených v štúdiu P301 COVE, ako je uvedené v **tabuľke 2**. Účinnosť vakcíny v štúdiu TeenCOVE podľa CDC definície, t. j. proti symptomatickej infekcii, bola 93,3 %. Účinnosť bez ohľadu na symptómy, t. j. aj vrátane asymptomatických infekcií, bola 55,7 % po kompletnej schéme a 69,8 % po prvej dávke<sup>(9)</sup>.

**KidCOVE** je klinická skúška 2./3. fázy, rozširujúca, randomizovaná, jednostranne zaslepená, placebo kontrolovaná, deeskaláčna štúdia zameraná na stanovenie bezpečnosti a efektívnosti u detí od 6 mesiacov do 12 rokov veku (NCT04796896). Študované sú tri vekové skupiny (6 až < 12 rokov, 2 až < 6 rokov, a 6 mesiacov až < 2 roky). Zverejnené boli údaje z kohorty 6 – 11 rokov, ako aj 6 mesiacov – 5 rokov, ale pre súlad s SPC uvádzame len údaje u 6- až 11-ročných. Sekundárna analýza účinnosti v skupine *per protocol* hodnotila potvrdené prípady COVID-19 do dátumu ukončenia zberu údajov (11/2021), a vykonala sa u 3 497 detí, ktoré dostali dve dávky (0,25 ml, v 0. a 1. mesiaci) vakcíny alebo placebo a boli SARS-CoV-2 negatívne. V očkovanej skupine sa vyskytli tri prípady ochorenia COVID-19 (0,1 %) a v skupine s placebo štyri prípady (0,5 %). V skupine 6 – 11 rokov bola preukázaná imunogenita, pričom pomer

**Tabuľka 3.** Odhadovaná komparatívna účinnosť vakcín BNT162b2 a mRNA-1273 počas obdobia dominancie variantu alfa (4. januára – 1. júla 2021). Podľa Dickermann et al., 2021, 10.1056/NEJMoa2115463.

Koncový ukazovateľ	Riziko výskytu na 1 000 osôb ( $CI_{95\%}$ )		Pomer rizík ( $CI_{95\%}$ )
	Očkovanie BNT162b2	Očkovanie mRNA-1273	
Infekcia SARS-CoV-2	5,75 (5,39 – 6,23)	4,52 (4,17 – 4,84)	1,27 (1,15 – 1,42)
Symptomatický COVID-19	1,57 (1,42 – 1,76)	1,13 (0,96 – 1,27)	1,39 (1,21 – 1,70)
Hospitalizácia	1,33 (1,16 – 1,57)	0,78 (0,64 – 0,91)	1,70 (1,42 – 2,24)
Hospitalizácia na JIS	0,36 (0,30 – 0,47)	0,26 (0,17 – 0,36)	1,38 (1,01 – 2,42)
Úmrtie	0,22 (0,15 – 0,27)	0,20 (0,12 – 0,26)	1,11 (0,69 – 1,91)

$CI_{95\%}$  – 95 % interval spoľahlivosti, JIS - jednotka intenzívnej starostlivosti

geometrických priemerov neutralizujúcich protilátok anti-SARS-CoV-2 u detí bol 1,24-násobný v porovnaní s mladými dospelými zo štúdie COVE ( $CI_{95\%}$ : 1,1 – 1,4). Vakcína bola vo všeobecnosti dobre tolerovaná a zistený bezpečnostný profil je podobný ako u adolescentov a mladých dospelých v štúdiách COVE/TeenCOVE. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli bolesť v mieste vpichu, únava a bolesť hlavy, ktoré sa vyskytli u viac než polovice účastníkov<sup>(1)</sup>.

### Údaje o efektívnosti po uvedení na trh

S rastúcou prevalenciou klinicky významného variantu delta a následne variantu omikron je opodstatnené overovanie efektívnosti dostupných vakcín.

V menších analýzach sa autori Servellita *et al.* (2022)<sup>(10)</sup> a Shamier *et al.* (2021)<sup>(11)</sup> zamerali na charakteristiky prielomových infekcií u osôb očkovaných mRNA vakcínami. Preukázali, že 78 % z nich bolo spôsobených vírusmi obsahujúcimi mutácie asociované so zníženou citlivosťou voči neutralizačným protilátokam indukovaným očkovaním (L452R/Q, E484K, F490S) a 85 % bolo spôsobených mutantmi so zvýšenou infekčnosťou (L452R, N501Y). V období apríl – júl 2021 bolo v Holandsku 91 % prielomových infekcií spôsobených variantom delta. U zaočkovaných osôb však v porovnaní s neočkovanými bol podstatne menej častý ( $p < 0,005$ ) pozitívny kultivačný záchyt, čo podporuje predpoklad, že replikácia a vylučovanie infekčných častíc vírusu sú u očkovaných pri prielomovej infekcii nižšie<sup>(11)</sup>. Inde bolo tiež zistené, že u predtým zaočkovaných osôb s prielomovou infekciou je významne nižšie riziko závažného priebehu v porovnaní s neočkovanými (OR 0,07,  $CI_{95\%}$  0,015 – 0,335), a to napriek ich vyššiemu veku, a taktiež u nich dochádzalo k významnejšie rýchlejšiemu poklesu vírusovej nálože<sup>(12)</sup>.

Napriek v niektorých štúdiách zistenej klesajúcej celkovej efektívnosti voči bežnému COVID-19 spôsobenému variantom delta, efektívnosť mRNA vakcín proti závažným ukazovateľom (hospitalizácie, JIS, úmrtia) sa zdá zachovaná na dobrej úrovni. Je pravda, že predtým publikované údaje o efektívnosti, bez ohľadu na to, voči ktorému variantu, boli získavané vždy s relatívne krátkym časovým odstupom od vakcinácie. Je preto na mieste zvažovať, či klesajúca efektívnosť je dôsledkom zníženej neutralizačnej schopnosti vakcínou indukovaných protilátok, resp. antigénového rozdielu (*mismatch*), alebo je dôsledkom prirodzeného poklesu protektívnej imunity (tzv. *waning*). Publikácie odpovedajú aj na otázku potreby posilňovacej dávky predovšetkým v ohrozených skupinách (u starších a imunokompromitovaných osôb) s cieľom preskúmať efektívnosť vakcín proti hospitalizáciám v období dominancie variantu delta<sup>(12–17)</sup>.

V štúdiu prípadov kontrol zameranej práve na už opísaný koncový ukazovateľ bolo analyzované pretrvávanie ochrany navodenej mRNA vakcínami. Zaradených bolo 3 089 dospelých pacientov v období od marca do júla 2021. Celková efektívnosť (VE) proti hospitalizáciám súvisiacim s COVID-19 bez ohľadu na závažnosť a typ podanej vakcíny bola 86 % ( $CI_{95\%}$  82 – 88) počas celého sledovaného obdobia. VE dosiahla 90 % v skupine imunokompetentných osôb ( $CI_{95\%}$  87 – 92) a 63 % u osôb s imunokompromitujúcimi stavmi ( $CI_{95\%}$  44 – 76). VE v období marec – máj bola 87 % ( $CI_{95\%}$  83 – 90) a v období dominancie variantu delta, teda jún – júl 84 % ( $CI_{95\%}$  79 – 89). V modeloch zohľadňujúcich čas uplynutý od očkovania nebol zistený významný pokles v efektívnosti: kým v období 2 – 12 týždňov po očkovaní bola efektívnosť 86 % ( $CI_{95\%}$  82 – 90), tak v období 13 – 24 týždňov bola efektívnosť na podobnej úrovni, a to 84 % ( $CI_{95\%}$  77 – 90)<sup>(18)</sup>. Autori retrospektívnej kohortovej štúdie vo Švédsku, dizajnovanej na stanovenie pretrvávanie ochrany dvojdávkovej základnej schémy, v súlade s uvedeným dokazujú, že približne po 4 mesiacoch začína dochádzať k merateľnému poklesu poskytovanej ochrany. V skupine očkovanej BNT162b2 došlo k poklesu z počiatočných 92 % na 47 % po 4-6 mesiacoch a neskôr na nesignifikantnú úroveň. Pokles bol zaznamenaný aj v skupine očkovaných mRNA-1273, hoci bol menej rapidný – z 96 % na 59 % po pol roku<sup>(19)</sup>.

Podobná štúdia Self *et al.* (2021) dizajnovaná na porovnanie efektívnosti 3 dostupných vakcín v USA u imunokompetentných osôb stanovovala efektívnosť proti hospitalizáciám podľa jednotlivých druhov vakcín. V študovanej skupine bola efektívnosť vakcíny v období od marca do augusta 2021 vyššia pre vakcínu mRNA-1273 (93 %) ako vakcínu BNT162b2 (88 %) a vakcínu s jednodávkovou schémou Ad26.COVID-2-S (71 %). Rozdiel v efektívnosti mRNA vakcín bol spôsobený hlavne významným poklesom efektívnosti po 120 dňoch pozorovaným pri vakcíne BNT162b2 (pokles z 91 % na 77 %,  $p < 0,001$ ), ale nie pri vakcíne mRNA-1273 (93 % vs 92 %,  $p = 1$ ). Vakcína mRNA-1273 taktiež indukovala vyššie hladiny protilátok (geometrický priemer anti-RBD 4 274 BAU/ml, geometrický priemer anti-S IgG 3 059 BAU/ml). Tieto rozdiely môžu byť spôsobené rozdielmi v zložení, alebo načasovaní dvojdávkovej schémy, ako aj nezistenými rozdielmi u očkovaných osôb<sup>(20)</sup>.

Mierne zníženú efektívnosť v staršej vekovej kategórii zistili Bajema *et al.* (2021), ktorí sledovali efektívnosť u osôb nad 65 rokov v prevencii závažného COVID-19 a asociovaných hospitalizácií. Efektívnosť tu dosiahla 79,8 % ( $CI_{95\%}$  67,7 – 87,4), kým v skupine 18- až 64-ročných to bolo 95,1 % ( $CI_{95\%}$  89,1 – 97,8). Konzistentne s opísanou štúdiou však preukázali, že nedošlo k poklesu efektívnosti v prevencii hospitalizácií: efektívnosť

pred variantom delta bola 84,1 % (CI<sub>95</sub> % 74,1 – 90,2) a počas dominancie variantu delta 89,3 % (CI<sub>95</sub> % 80,1 – 94,3). Efektívnosť stratifikovaná podľa typu použitej vakcíny bola 83,4 % pri BNT162b2 (CI<sub>95</sub> % 74 – 89,4) a 91,6 % pri vakcíne mRNA-1273 (CI<sub>95</sub> % 83,5 – 95,7)<sup>(17)</sup>.

### Komparatívna efektívnosť mRNA vakcín

V emulácii (pozn. modelácia, imitácia funkcií) klinickej skúšky autorov Dickerman *et al.*<sup>(21)</sup> boli použité elektronické zdravotné záznamy amerických veteránov (medián veku 69 rokov v období alfa a 58 rokov v období delta variantu), ktorí boli zaočkovaní buď BNT162b2 alebo mRNA-1273 a ktorí boli na základe rizikových faktorov párovaní v pomere 1: 1. Stanovovaná bola efektívnosť oboch vakcín voči 5 koncovým ukazovateľom: dokumentovaná SARS-CoV-2 infekcia, symptomatický COVID-19, hospitalizácia pre COVID-19, hospitalizácia na JIS pre COVID-19 a úmrtie na COVID-19. Emulované boli klinické skúšky v dvoch časových obdobiach – do 14. 5. 2021 v čase dominancie variantu alfa (n = 219 842 osôb v každej kohorte) a od 1. 7. 2021 do 20. 9. 2021 v období dominancie variantu delta (n = 3 580 osôb v každej kohorte).

Prehľad zistených výsledkov je uvedený v **tabuľke 3**. Celkovo riziko výskytu ktoréhokoľvek koncového ukazovateľa nebolo vysoké, bez ohľadu na podanú očkovačiu látku. Zaznamenané boli mierne rozdiely, percentuálne vyjadrené nasledovne: V období dominancie variantu alfa mali osoby očkované BNT162b2 o 27 % vyššie riziko infekcie SARS-CoV-2 a o 70 % vyššie riziko hospitalizácie v dôsledku COVID-19 oproti osobám očkovaným mRNA-1273. Toto riziko bolo 1,58-násobne vyššie aj v období dominancie variantu delta (CI<sub>95</sub> % 0,85 – 2,33)<sup>(21)</sup>.

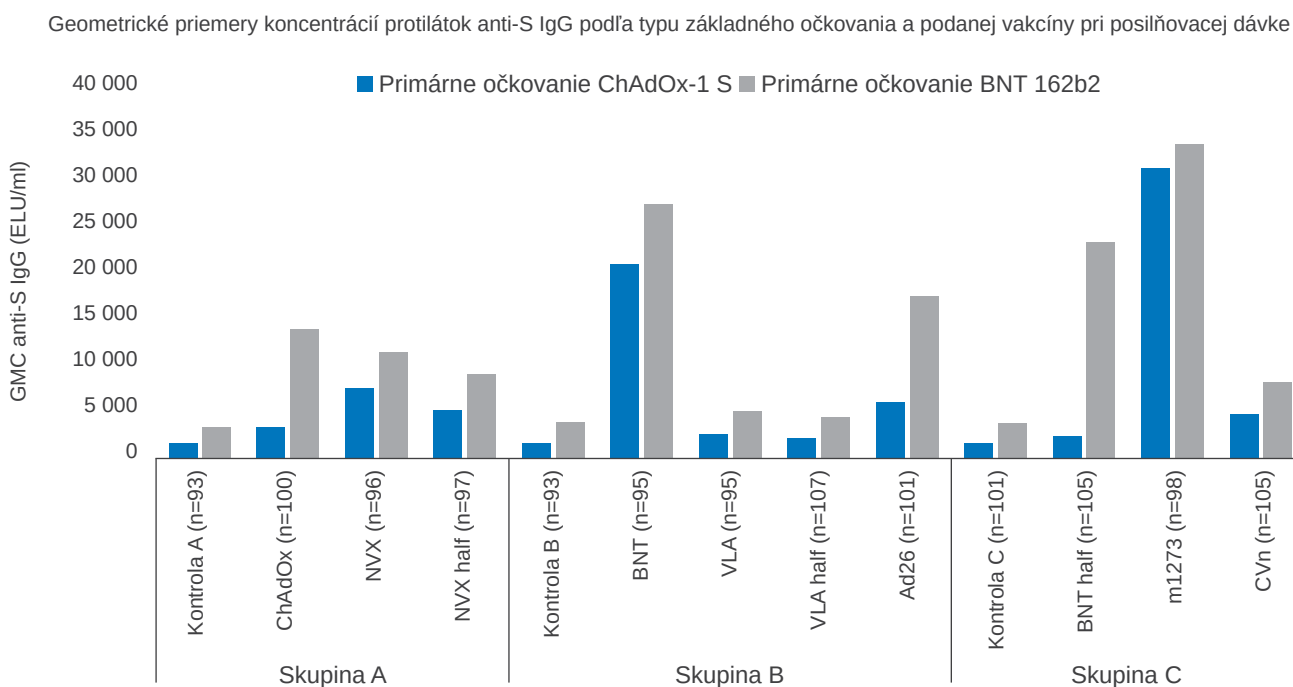
### Heterológne očkovanie (tzv. stratégia mix-and-match)

V štúdiu **COV-BOOST**<sup>(22)</sup> bola sledovaná bezpečnosť a imunogenita siedmich vakcín proti COVID-19 podávaných ako posilňovacia dávka po základnom očkovaní buď vakcínou ChAdOx1-nCov-19, alebo vakcínou BNT162b2. Táto randomizovaná, zaslepená, multicentrická, kontrolovaná štúdia 2. fázy prebiehala v Spojenom kráľovstve (UK) a zaradení boli účastníci vo veku nad 30 rokov predtým neinfikovaní SARS-CoV-2 (celkovo n = 2 878). Randomizovaní boli rovnakým dielom do niektorých z výskumných skupín (podávané boli vakcíny Novavax, ½ dávka Novavax, AstraZeneca – ChAdOx-1S, Pfizer/BioNTech – BNT162b2, ½ dávka BNT162b2, Moderna – mRNA-1273, Valneva, ½ dávka Valneva, Janssen – Ad26-COV-2.S a Curevac) alebo kontrolných skupín (MenACWY). Jeden týždeň po posilňovacej dávke bol bezpečnostný profil podobný u všetkých osôb, pričom medzi najčastejšie reakcie patrila únava, bolesť hlavy a bolesť v mieste vpichu.

V skupine s primárnym očkovaním ChAdOx viedli všetky posilňovacie dávky k významnému vzostupu koncentrácií anti-S IgG na 28. deň po očkovaní v porovnaní s kontrolnými skupinami. Priemerné pomery nárastu koncentrácií protilátok boli v rozsahu od 1,8-násobku (polovičná dávka Valneva) po 32,2-násobok (mRNA-1273). S tým boli konzistentné aj priemerné pomery nárastu neutralizačných protilátok stanovené pseudovírusovým neutralizačným testom (PsVNA) pre variant delta.

V skupine s primárnym očkovaním BNT162b2 taktiež všetky posilňovacie dávky viedli k významnému vzostupu koncentrácií anti-S IgG na 28. deň po očkovaní v porovnaní s príslušnými kontrolnými skupinami, s geometrickými priemermi pomeru ná-

**Obrázok 1.** Imunogenita heterológnej posilňovacej dávky v štúdiu COV-BOOST<sup>(22)</sup>.



GMC – geometrický priemer koncentrácií; ChAdOx – vektorová vakcína ChAdOx-1 S; ELU – laboratórne ELISA jednotky (ELISA laboratory units); NVX – proteínová vakcína NVX-CoV2373; NVX half – polovičná dávka proteínovej vakcíny NVX-CoV2373; BNT – mRNA vakcína BNT162b2; BNT half – polovičná dávka mRNA vakcíny BNT162b2; VLA – inaktivovaná vakcína VLA2001; VLA half – polovičná dávka inaktivovanej vakcíny VLA2001; Ad26 – vektorová vakcína Ad26.COV2-S; CVn – mRNA vakcína CVnCoV.

rastov v rozsahu 1,3-násobku po ½ dávke vakcíny Valneva až do 11,5-násobku po vakcíne mRNA-1273.

Autori uzatvárajú, že všetky vakcíny (v heterológnej i homológnej schéme) vedú k nárastu koncentrácií protilátok 4 týždne po posilňovacej dávke. Imunogenita v zmysle protilátkovej, ale aj bunkovej odpovede, je najlepšia pri preočkovaní mRNA vakcínami<sup>(22)</sup>.

V čiastkovej analýze COV-BOOST bola skúmaná aj reaktogenita a imunogenita štvrtej dávky mRNA vakcín u osôb, ktoré dostali BNT162b2 ako 3. dávku (n = 83 v oboch študovaných ramenách)<sup>(23)</sup>, avšak pre súlad s aktuálnym SPC mRNA-1273 údaje o imunogenite neuvádzame.

V jednostranne zaslepenej randomizovanej štúdií 2. fázy, **Com-COV2** bola študovaná imunogenita, bezpečnostný profil a noninferiorita heterológnej primárnej schémy (nie preočkovanie) u osôb 50-ročných a starších zaočkovaných 1 dávkou ChAdOx1 nCoV-19 alebo BNT162b2. Ako druhá dávka im boli podávané buď rovnaké vakcíny (homológne), alebo iné vakcíny (heterológne), konkrétne mRNA-1273 alebo NVX-CoC2372. Lokálne aj systémové reakcie boli o niečo častejšie po heterológnom očkovaní s mRNA-1273. V porovnaní s homológnym očkovaním, poskytovalo očkovanie 2. dávkou mRNA-1273 číselne vyššie hodnoty geometrických priemerov koncentrácií neutralizačných protilátok, ako aj vyššiu bunkovú odpoveď<sup>(24)</sup>.

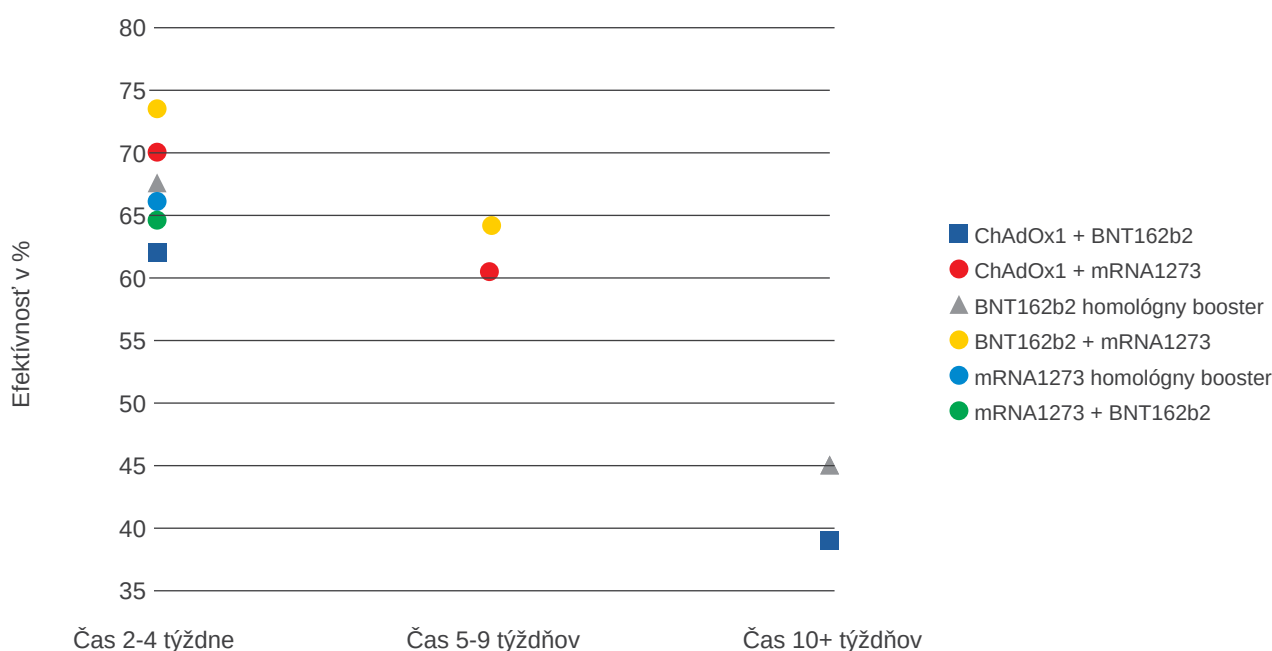
Zatiaľ sú dostupné obmedzené údaje o tom, ako sa imunogenita heterológnych očkovacích schém prejaví v skutočnej efektívnosti mix-and-match prístupu v podmienkach reálneho života. Boli zverejnené údaje Tan *et al.*,<sup>(25)</sup> ktorí vykonali celonárodnú epidemiologickú analýzu dát zozbieraných do októbra 2021 v Singapure u 703 209 osôb nad 60 rokov veku a preukázali, že heterológna posilňovacia dávka bola asociovaná s nižšou incidenciou SARS-CoV-2 ako homológne očkovanie.

Andrews a kol. (2022) stanovovali efektívnosť heterológneho boostra voči variantu omikron a porovnávali ho s efektívnosťou proti variantu delta v štúdií s 886 774 osobami (chorí na omikron), 204 154 (chorí na deltu) a 1 572 621 osobami (zdravé kontroly). Vo všetkých sledovaných časových bodoch, vo všetkých kombináciách primárnych a posilňovacích dávok bola efektívnosť proti variantu delta vyššia ako proti variantu omikron, čo je v súlade s inými dostupnými dátami<sup>(26)</sup>.

Nebol zaznamenaný žiaden efekt 2 dávok ChAdOx1 po viac než 20 týždňoch. Po podaní heterologickej posilňovacej dávky BNT162b2 došlo u nich k nárastu efektívnosti 62,4 % v prvom mesiaci a následnému poklesu na 39,6 % po 10+ týždňoch. Pri heterológnom preočkovaní s mRNA-1273 došlo k nárastu efektívnosti na 70,1 % v prvom mesiaci s poklesom na 60,9 % v 5. – 9. týždni. Efektívnosť 2 dávok BNT162b2 bola krátko po očkovaní dobrá – v intervale 2-4 týždne na úrovni 65,5 %, avšak klesla na 8,8 % po 25+ týždňoch. Po homológnom boostri došlo k nárastu efektívnosti na 67,2 % v prvom mesiaci s poklesom na 45,7 % po 10+ týždňoch. Po heterológnom boostri s mRNA-1273 došlo k nárastu efektívnosti na 73,9 % v prvom mesiaci s následným poklesom na 64,4 % v 5. – 9. týždni. Po základnom očkovaní mRNA1273 poskytol heterológny booster BNT162b2 nárast efektívnosti na 64,9 % v prvom mesiaci a homológny booster na 66,3 % v prvom mesiaci<sup>(26)</sup> (**obrázok 2**).

Je tiež dôležité uviesť, že charakteristiky osôb, ktoré dostali rôzne typy vakcín, sú odlišné. Očkovaní ChAdOx1 boli osoby v prvej očkovacej vlne, v ktorej bolo vysoké zastúpenie osôb viac ohrozených COVID-19 (risk groups), zatiaľ čo mRNA vakcíny boli poskytované neskôr a viac osobám vo veku pod 40 rokov. V rovnako dizajnovanej štúdií v Kalifornii stanovovali efektívnosť mRNA-1273 proti vážnym klinickým koncovým ukazovateľom v dôsledku infekcie variantom omikron (n = 26 683 osôb). Efektívnosť 2-dávkovej schémy do 90 dní po očkovaní bola 44 % (CI<sub>95</sub> % 35,1 – 51,6) nasledovaná poklesom. Efektívnosť 3-dávkovej schémy proti infekcii spôsobenej omikronom akejkoľvek závažnosti bola 47,4 % (40,5 – 53,5) viac než 60 dní po očkovaní. Bol tiež zistený pokles efektívnosti v skupine imunokompromitovaných osôb očkovaných 3 dávkami (29,4 %, CI<sub>95</sub> %

**Obrázok 2.** Efektívnosť boostra proti variantu omikron v UK (podľa Andrews et al., 2022).



0,3 – 50). Efektívnosť 3-dávkovej schémy proti hospitalizáciám však zostala nad 99 % v celej sledovanej populácii<sup>(27)</sup>.

V menšej Thajskej štúdií (n = 224) bola stanovená reaktogenita a imunogenita heterológneho preočkovania u osôb s primárnym očkovaním inaktivovanou vakcínou (výrobca Sinovac), ktorým bola podaná posilňovacia dávka mRNA vakcíny BNT162b2 alebo mRNA-1273, inej inaktivovanej vakcíny (BBIBP – výrobca Sinopharm) alebo vektorovej vakcíny (ChAdOx1). Preočkovanie bolo všeobecne dobre tolerované. Celkovo číselne najvyššie koncentrácie RBD IgG, anti-RBD IgG, ale aj neutralizácia (stanovená fokus-redukčným testom) a T-bunková odpoveď bola dosahovaná v skupine preočkovanej mRNA-1273 (51 979 IU/ml total RBD IgG), nasledovanou BNT162b2 (31 793 IU/ml), ChAdOx1 (12 260 IU/ml) a BBIBP (1 740 IU/ml). Titre omikron-neutralizačných protilátok dosahovali geometrické priemery v rozsahu 512 (mRNA-1273) až 246 (BBIBP). Vyššie koncentrácie protilátok boli dosahované v skupine s dlhším časovým intervalom (6 mesiacov vs 3 mesiace)<sup>(28)</sup>.

Európska lieková agentúra vo svojom stanovisku uvádza, že heterológne očkovanie poskytuje rovnakú alebo lepšiu ochranu v zmysle imunogenity ako očkovanie rovnakými vakcínami (29). V súlade s SPC vakcíny sa mRNA-1273 môže použiť ako posilňovacia vakcína u dospelých, ktorí dostali primárny cyklus rovnakou vakcínou alebo primárny cyklus pozostávajúci z inej mRNA vakcíny alebo adenovírusovej vektorovej vakcíny<sup>(1,29)</sup>.

## Zhrnutie

- mRNA vakcíny boli vytvorené na známej technologickej platforme
- sú dôležitým nástrojom pomáhajúcim v boji proti ochoreniu COVID-19 a ich bezpečnostný profil a protektívna účinnosť boli študované v rozsiahlom klinickom skúšaní

## Literatúra

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Spikevax (SPC) 05/2022. Accessed May 14, 2022. [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)
2. Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13(10): 759-780. doi:10.1038/nrd4278
3. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenc A, Langer R, Blankschtein D. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv*. 2016; 7(5): 319-334. doi: 10.4155/tde-2016-0006
4. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020; 586(7830): 567-571. doi: 10.1038/s41586-020-2622-0
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *COVID-19 Vaccine Tracker*. ECDC; 2022. Accessed November 5, 2022. <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#distribution-tab>
6. ModernaTX, Inc. *A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19*. ModernaTX, Inc., BARDA, NIAID Accessed January 5, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427>
7. 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(5): 403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
8. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021; 385(19): 1774-1785. doi:10.1056/NEJMoa2113017
9. Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. Published online August 11, 2021; NEJMoa2109522. doi: 10.1056/NEJMoa2109522
10. Servellita V, Morris M, Sotomayor-Gonzalez A, et al. Predominance of antibody-resistant SARS-CoV-2 variants in vaccine breakthrough cases from the San Francisco Bay Area, California. *Nature Microbiology*, 2022, 7(2), 277-288.

- napriek dobrej účinnosti zistenej v klinickom skúšaní, s nástupom nových klinicky významných variantov, je pozorovaná redukcia ich efektívnosti proti symptomatickému COVID-19
- efektívnosť vakcín proti závažným klinickým ukazovateľom vrátane úmrtí je naďalej akceptovateľná, a to aj pri variante omikron
- posilňovacia dávka je odporúčaná všetkým dospelým osobám, pretože preukázateľne pomáha zvýšiť ochranný efekt vakcinácie
- výhodou heterológnej posilňovacej dávky je ešte vyšší nárast hladín protilátok
- s cieľom zlepšiť celkovú ochranu proti nastupujúcim klinicky významným variantom sa výskum a vývoj uberajú smerom k variantovo špecifickým vakcínam

*Prípravené v 05/2022 v spolupráci so spoločnosťou Medison Pharma, s. r. o., Suché Mýto 1, 811 03 Bratislava, ktorá je autorizovaným zástupcom spoločnosti Moderna v SR. SK-VAC-003-05/2022. Výdaj lieku je viazaný na lekárskej predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte SPC. Nájdete ho aj na stránke ŠÚKL [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) alebo na adrese Medison Pharma, s. r. o., The Europeum Bratislava, Suché Mýto 1, 811 03 Bratislava, ktorá vám na vyžiadanie poskytne aj ďalšie dodatočné informácie.*

## Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.ric., MHA, FAAAAI  
Klinika detí a dorastu, Univerzitná nemocnica Martin  
Štefanovičova 687, 036 01 Martin  
e-mail: [jesenak@gmail.com](mailto:jesenak@gmail.com)

MUDr. Radovan Košturiak, PhD.  
Ambulancia klinickej imunológie a alergiológie,  
Hviezdoslavova trieda 1, 949 11 Nitra

11. Shamier MC, Tostmann A, Bogers S, et al. *Virological Characteristics of SARS-CoV-2 Vaccine Breakthrough Infections in Health Care Workers*. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. doi: 10.1101/2021.08.20.21262158
12. Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine breakthrough infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. Published online November 23, 2021; S1198-743X(21)00638-8. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.010
13. Grannis SJ, Rowley EA, Ong TC, et al. Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Nine States, June–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(37): 1291-1293. doi: 10.15585/mmwr.mm7037e2
14. Tenforde MW, Patell MM, Ginde AA, et al. *Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States*; 2021: 2021.07.08.21259776. doi: 10.1101/2021.07.08.21259776
15. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021; 385(15): 1355-1371. doi:10.1056/NEJMoa2110362
16. Moline HL, Whitaker M, Deng L, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing Hospitalization Among Adults Aged ≥65 Years - COVID-NET, 13 States, February-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(32): 1088-1093. doi:10.15585/mmwr.mm7032e3
17. Bajema KL, Dahl RM, Prill MM, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalization - Five Veterans Affairs Medical Centers, United States, February 1-August 6, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70(37): 1294-1299. doi:10.15585/mmwr.mm7037e3
18. Tenforde MW. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults – United States, March-July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70. doi:10.15585/mmwr.mm7034e2

19. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *The Lancet*. 2022; 399(10327): 814-823. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00089-7
20. Self WH. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions – United States, March–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70. doi: 10.15585/mmwr.mm7038e1
21. Dickerman BA, Gerlovin H, Madenci AL, et al. Comparative Effectiveness of BNT162b22 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. *N Engl J Med*. Published online December 1, 2021: NEJMoa2115463. doi: 10.1056/NEJMoa2115463
22. Munro APS, Janani L, Cornelius V, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b22 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021; 398(10318): 2258-2276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3
23. Munro APS, Feng S, Janani L, et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b22 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b22 and a third dose of BNT162b22 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. Published online May 2022: S1473309922002717. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00271-7
24. Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022; 399(10319): 36-49. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02718-5
25. Tan SHX, Pung R, Wang LF, et al. Association of Homologous and Heterologous Vaccine Boosters With COVID-19 Incidence and Severity in Singapore. *JAMA*. 2022; 327(12): 1181. doi: 10.1001/jama.2022.1922
26. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022; 0(0): null. doi: 10.1056/NEJMoa2119451
27. Tseng HF, Ackerson BK, Luo Y, et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *Nat Med*. Published online February 21, 2022: 1-1. doi: 10.1038/s41591-022-01753-y
28. Assawakosri S, Kanokudom S, Suntronwong N, et al. Neutralizing Activities against the Omicron Variant after a Heterologous Booster in Healthy Adults Receiving Two Doses of CoronaVac Vaccination. *J Infect Dis*. Published online March 10, 2022: jiac092. doi: 10.1093/infdis/jiac092
29. EMA. EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: 'mix-and-match' approach can be used for both initial boosters. European Medicines Agency. Published December 7, 2021. Accessed March 4, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19-mix-match-approach-can-be>