



Očkovanie proti Covid-19 – aktuálny prehľad prínosu a rizika

Autori:



MUDr. **Ľubomír Fľak**, PhD.

Klinika Angiológie LF UK a NÚSCH a.s. Bratislava

Úvod

Celosvetová pandémia infekcie COVID-19, ktorá výrazne zasiahla do života ľudí na celom svete si podľa údajov WHO do konca novembra 2021 vyžiadala vyše 5,2 milióna obetí a nakazených bolo vyše 260 milióna ľudí (1). Táto pandémia viedla k výraznému zvýšeniu mortality i v Slovenskej republike. Podľa Štatistického úradu SR bola v roku 2020 hrubá mortalita na 100 000 obyvateľov o 10% vyššia ako predchádzajúce roky a bola najvyššia za posledných 70 rokov. V období vrcholiacej 2. vlny pandémie predstavovali mesačné úmrtia na Covid-19 21-29% všetkých úmrtí (2).

Vakcinácia

Očkovanie je tak, ako pri iných infekčných ochoreniach jednou z významných možností na zníženie morbidita a mortality očkovaných jedincov, ale prínos je i z hľadiska širšej populácie znížením šírenia infekcie. V súčasnosti je na svete i v SR registrovaných a schválených na použitie viacero vakcín, ktoré majú za cieľ znížiť riziko ťažkého priebehu alebo smrti pri infekcii Covid-19. Vakcíny v súčasnosti používané v SR (Comirnaty od firmy Pfizer/BionTech, Spikevax od firmy Moderna a jednodávková Janssen Covid 19 Vaccine od firmy Johnson & Johnson) prešli schvaľovacím procesom Európskej liekovej agentúry (EMA). Tento proces schválenia bol vzhľadom na rozsah pandémie skrátený a používané sú aj inovatívne vakcíny (m-RNA), preto išlo o „podmienečné povolenie na uvedenie na trh“, v USA označované FDA ako EUA (Emergency Use Authorization). EMA ako i WHO okrem uvedených v súčasnosti v SR používaných vakcín schválila na použitie rovnakým podmienečným spôsobom aj vakcínu Vaxzevria od firmy AstraZeneca a Nuvaxovid od firmy Novavax. K decembru 2021 bolo v krajinách EU podaných vyše 620 miliónov dávok (3). Na národnej i európskej úrovni prebieha intenzívne a pravidelné vyhodnocovanie vedľajších nežiadúcich účinkov vakcín, aby bola zabezpečená bezpečnosť vakcinácie proti Covid-19. Tento kontrolný mechanizmus je naozaj prísny, čo demonštrujú pravidelné písomné aktualizácie EMA i národných regulačných úradov s následnými úpravami v indikačných obmedzeniach jednotlivých vakcín v konkrétnych krajinách.

Efektivita vakcinácie

V iníciaľných klinických štúdiách bola zistená účinnosť vakcín 67-95% z hľadiska zníženia rizika nákazy (4,5). Význam očkovania nespočíva len v znížení rizika nákazy, ale hlavne vo významnom znížení rizika

ťažkého priebehu ochorenia a potreby hospitalizácie. Pravidelne aktualizované dáta z USA z decembra 2021 dokazujú, že vakcíny znižujú riziko infikovania sa o 67% a riziko hospitalizácie o 85% (6). Súčasné epidemiologické hlásenia v SR ukazujú, že z hospitalizovaných pacientov s ťažkým priebehom infekcie Covid-19 je až cca 85% neočkovaných (7).

V priebehu roku 2021 sa i v krajinách s vysokou mierou zaočkovanosťou (Izrael, USA, Qatar) ukázal pokles účinnosti vakcín z hľadiska vzostupu počtu re-infekcií. Napríklad rozsiahla retrospektívna epidemiologická štúdia z USA na skoro 3,5 miliónovom súbore ukázala, že v priebehu 6 mesiacov od očkovania došlo k poklesu účinnosti z hľadiska ochrany pred re-infekciou z 88% v prvom mesiaci na 47% po 5 mesiacoch ($P < 0.0001$), ale z hľadiska ochrany pred hospitalizáciou nebol zistený signifikantný rozdiel (87% vs. 88%, $p = 0.80$) (8). Z hľadiska re-infekcie i hospitalizácie bol vyšší podiel pri delta variante, ale tento rozdiel nebol štatisticky signifikantný oproti ostatným vtedy prítomným variantom. Re-infekcie sa častejšie vyskytli u mladých a obéznych osôb, hospitalizácie u starších osôb s komorbiditami, čo potvrdili i dáta izraelských autorov (9). V Izraeli i na základe týchto údajov začali v júli 2021, ako prvý na svete, s aplikáciou 3. dávky vakcíny (booster dávky) u osôb nad 50 rokov a neskôr i osôb nad 18 rokov, čo viedlo k zníženiu rizika re-infekcie 10-násobne a mortalita pri re-infekcii bola o 90% nižšia (10). Podobné výsledky ukázali i práce z iných krajín a to viedlo k tomu, že odborné spoločnosti začali odporúčať aplikáciu „booster“ dávky mRNA vakcín u osôb nad 18 rokov približne po 6 mesiacoch na zvýšenie účinnosti očkovania. Podľa FDA i EMA môže byť „booster“ mRNA vakcína použitá i po predchádzajúcej vakcinácii vektorovou vakcínou. Bola jednoznačne potvrdená bezpečnosť tejto kombinácie a účinnosť je podľa doterajších dát dokonca vyššia ako „homológna booster“ vakcinácia (11). V decembri 2021 EMA schválila i „booster“ dávku Janssen vakcíny u osôb nad 18 rokov minimálne 2 mesiace po predchádzajúcej dávke tejto vakcíny.

V decembri 2021 sa začal z Afriky šíriť variant Omicron a najbližšie mesiace ukážu aká bude účinnosť vakcín proti tomuto variantu. Prvé dáta z Južnej Afriky naznačujú, že očkovanie vakcínou Comirnaty významne znižuje riziko hospitalizácie i pri tomto variante, hoci v menšej miere ako pri predchádzajúcich variantoch (70% vs cca 90%) a nižšia bola i ochrana pred re-infekciou (12). Analýza účinnosti vakcinácie z Anglicka potvrdila nižšiu ochranu pred re-infekciou Omicron variantom - po 2 dávkach bola účinnosť cca 20%, po 3. dávke však cca 55-80 %. U pacientov po prekonaní Covid-19 infekcie v posledných 6 mesiacoch pozorovali pri Omicron variante taktiež pokles ochrany pred re-infekciou z cca 85% na cca 19%. V danej analýze sa nezistil signifikantný vzostup rizika hospitalizácie oproti Delta variantu (13).

Covid- 19 vakcinácia a nežiadúce účinky

Tak ako pri všetkých liekoch či vakcínach, tak i po podaní vakcín proti Covid -19 sa vyskytujú vedľajšie nežiadúce účinky. Okrem klasických bežných reakcií po očkovaní (bolesť ramena, regionálna lymfadenopatia, febrilita, únavový syndróm, bolesti hlavy) sa najčastejšie uvádzajú trombotické komplikácie (hlavne po vakcínach Vaxzevria a Janssen) a myo/perikarditídy pri m-RNA vakcínach.

Z hľadiska rizika tromboembolických (TE) komplikácií je nutné uviesť dáta z veľkých registrov, z krajín kde sú zaočkované milióny obyvateľov. V auguste 2021 boli publikované údaje o komplikáciách Covid-19 ochorenia a vakcín AstraZeneca a Comirnaty z Veľkej Británie. Zahrnovali údaje o vyše 29 miliónoch očkovaných a vyše 1,8 milióna pozitívne testovaných na Covid-19 ochorenie (14). Výskyt VTE bol u pozitívne testovaných zvýšený 13,7 násobne oproti bežnej populácii, zatiaľ čo očkovanie vakcínou AstraZeneca zvýšilo toto riziko 1,1 násobne (hlavne po prvej dávke) a pri vakcíne Comirnaty nebolo zistené zvýšenie rizika VTE. Po vakcíne Comirnaty bolo zistené zvýšené riziko arteriálneho TE s incidence rate (IR) 1,06, hlavne na podklade ischemickej NCMP (IR 1,04), ale infekcia Covid-19 zvýšila toto riziko s IR 6,5. Pri vakcíne AstraZeneca bolo zistené aj zvýšenie rizika trombocytopenie (VITT – vakcínou indukovaná trombotická trombocytopenia) s IR 1,33, pričom ochorenie Covid-19 zvýšilo riziko

trombocytopénie s IR 14,0! Vakcinácia najvýznamnejšie zvýšila riziko trombózy mozgových žilových splavov (Vaxzevria IR 4,0, Comirnaty IR 3,5), ale pri ochorení Covid-19 bolo toto zvýšenie s IR 12,9. Toto vyššie riziko trombocytopénie a trombotických komplikácií po vakcíne Vaxzevria sa zistilo hlavne u žien nad 60 rokov, 5-42 dní po podaní vakcíny, preto v niektorých krajinách (napr. Švédsko) sa u tejto skupiny osôb táto vakcína neodporúča, ale EMA, FDA ani WHO takéto obmedzenie neuvádzajú. V absolútnych číslach je výskyt týchto príhod veľmi zriedkavý (8,1 na 1 milión dávok) (15) a nie sú žiadne dôkazy, že výskyt post-vakcinačných TE komplikácií je vyšší u osôb po prekonaní trombózy/embólie, heparínom indukovanej trombocytopénie či s vrodeným trombofilným stavom (16). V rámci prevencie TE komplikácií po vektorových vakcínach nie je podľa odporúčaní odborných spoločností (ACC, ISTH, ASH, SHS) indikovaná profylaktická antitrombotická liečba.

V decembri 2021 bol publikovaný update pracovnej skupiny EMA pre bezpečnosť vakcín (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ohľadom rizika myokarditídy a perikarditídy po mRNA vakcínach (17). Rozsiahle dáta z krajín EU potvrdili popisované zvýšené riziko myokarditídy a perikarditídy, pričom ale ide o veľmi zriedkavú komplikáciu s výskytom menej ako 1 prípad na 10 000 očkovaných (hlavne u mladších mužov do 30 rokov, s výskytom najčastejšie 3-5 dní po druhej dávke, častejšie po vakcíne Spikevax). Priebeh týchto ochorení po mRNA vakcínach sa nelíši od všeobecného priebehu myokarditídy a perikarditídy, ¾ majú ľahký priebeh a len ojedinelý výskyt ťažkého priebehu (18). Niektoré krajiny (napr. Francúzsko, Fínsko, Švédsko) na tieto údaje zareagovali tým, že u mužov mladších ako 30 rokov neodporúčajú podanie vakcíny Spikevax, ale reštrikcie sa netýkajú vakcíny Comirnaty. EMA, FDA ani WHO však tieto obmedzenia neuvádzajú. Vo vyhlásení EMA z 2.12.2021 sa uvádza, že prínos schválených vakcín jednoznačne prevyšuje riziko vakcinácie (19).

Očkovanie v špecifických situáciách

Očkovanie sa odporúča aj u osôb po prekonaní Covid-19 infekcie, pretože v súčasnosti nie je dostatok informácií o tom, ako dlho a ako efektívne trvá ochrana pred re-infekciou. Najčastejšie sa uvádza, že ochrana pred opakovaným ochorením je cca 6-8 mesiacov, a riziko je znížené o cca 85%, pri už spomínanom zvýšenom výskyte re-infekcií pri Omicron variante (13). Väčšina odborných spoločností a krajín odporúča aj po prekonaní Covid-19 infekcie podanie 2 dávok vakcíny, u imunokompromitovaných osôb 3 dávok (20). Nemá byť očkovaná osoba s akútnymi prejavmi Covid-19, alebo osoba, ktorá má vysoké riziko, že je v inkubačnej dobe (nedávny nechránený kontakt s Covid-19 infikovanou osobou). Očkovanie môže byť zrealizované po ústupe príznakov, ale väčšinou sa odporúča s odstupom cca 6 mesiacov. Po podaní monoklonálnych protilátok pri ochorení Covid-19 má byť vakcína podaná najskôr po 90 dňoch.

Vekový limit pre použitie vakcín podľa EMA je od 5 rokov pre vakcínu Comirnaty, 12 rokov pre vakcínu Spikevax, 18 rokov pre vakcínu Janssen (i Vaxzevria). V USA CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ako aj American Academy of Pediatrics odporúčajú očkovanie u detí od 5 rokov. WHO ponecháva rozhodnutie o očkovaní detí na regulačné úrady jednotlivých krajín, odporúča ho hlavne u rizikových skupín detí (poruchy imunity, imunosupresívna liečba, kardiálne, respiračné ochorenia, diabetes 1. typu) (20). V SR (a väčšine krajín) je očkovanie odporúčané od veku 12 rokov. U detí 5-11 ročných v prípade komorbidít, kedy by infekcia Covid-19 predstavoval vysoké riziko vážneho poškodenia zdravia alebo smrti na základe žiadosti zákonného zástupcu a po súhlase praktického lekára alebo príslušného špecialistu. Pre aplikáciu „booster“ (3.dávky) u detí nie je zatiaľ dostatok dôkazov.

Tehotenstvo nie je kontraindikáciou na očkovanie, ale je potrebné zvážiť riziko a prínos očkovania. Práce z USA a Veľkej Británie naznačujú, že tehotné ženy majú mierne zvýšené riziko ťažšieho priebehu infekcie Covid-19, hlavne v prítomnosti ďalších rizikových faktorov (artériová hypertenzia, bronchiálna astma, obezita, diabetes mellitus, vyšší vek) ako aj mierne vyššie riziko komplikácií súvisiacich s graviditou (napr. predčasný pôrod) (21). Vo všeobecnosti odborné spoločnosti pre gynekológiu ako i národné regulačné úrady odporúčajú očkovanie tehotných žien, hlavne s rizikovými faktormi ťažšieho

priebehu Covid-19 infekcie. Preferuje sa podanie po 12.týždni gravidity a očkovanie mRNA vakcínami (22).

Vaskulárne ochorenia a Covid-19 vakcinácia

Je dokázané, že infekcia Covid-19 výrazne zvyšuje riziko tromboembolických (TE) príhod vo venóznom i arteriálnom riečisku, ale popisovaný bol i častejší výskyt TE príhod po očkovaní proti Covid-19, hoci v oveľa menšej miere (5). Nedávno prezentované dáta z USA však nezistili signifikantné zvýšenie rizika VTE po vakcinácii (23). Preto aj u pacienta po TE príhode po očkovaní je potrebné zvážiť komplexné prešetrenie v rámci pátrania po vrodennom či získanom trombofilnom stave.

Na základe v súčasnosti dostupných, overených a relevantných dát nemožno žiadne chronické kardiovaskulárne ochorenie hodnotiť ako kontraindikáciu k očkovaniu proti Covid-19. Ani pri vektorových vakcínach nebolo zistené signifikantné zvýšenie rizika postvakcinačných TE príhod u osôb po predchádzajúcej TE príhode či s vrodenným trombofilným stavom (16). Je známe už z „pred-covidovej éry“, že u osôb po predchádzajúcej VTE príhode je riziko recidívy VTE do 5 rokov 3-30% (podľa typu, lokalizácie a liečby iniciálnej VTE) (24) a teda prípadný febrilný stav s dehydratáciou a imobilizáciou po očkovaní sa môže teoreticky spolupodieľať na recidíve VTE. Nie je to však dôvodom na kontraindikovanie očkovania, ani na profylaktické podanie antikoagulačnej liečby. Dôraz má byť daný na edukáciu pacienta a režimové opatrenia (hydratácia, pohyb, prípadne kompresná liečba).

Chronická forma periférneho artériového ochorenia (napr. artérii dolných končatín, karotíd), chronické ochorenie aorty (i stavy po chirurgickej či endovaskulárnej liečbe) nie sú kontraindikáciou očkovania.

Užívanie antikoagulačnej liečby nie je kontraindikáciou k podaniu očkovacej látky a nie je potrebné prechodné vysadenie tejto liečby. U stabilného pacienta liečeného warfarínom bez prejavov krvácania pri pravidelnom kontrolovaní INR s hodnotami v terapeutickom intervale nie je potrebné extra vyšetrenie INR. V individuálnych prípadoch možno podľa niektorých autorov toto vyšetrenie (INR) u warfarinizovaného pacienta zvážiť a u pacienta liečeného DOAK so zvýšeným rizikom krvácania (vyšší vek, renálna insuficiencia, pečenné ochorenie, užívanie antiagregačnej liečby) možno zvážiť vynechanie 1 dávky či kontrolu renálnych parametrov (25). Toto možno aplikovať i na pacienta s antikoagulačnou liečbou VTE príhody, pričom samozrejme platia všeobecné opatrenia pre aplikáciu akéhokoľvek očkovania – t.j. zvážiť odloženie v prípade akútnej fázy ochorenia (26), ale nie je opodstatnené očkovanie zbytočne oddaľovať, či čakať na kompletné doliečenie.

Taktiež užívanie antiagregačnej liečby (i duálnej) u stabilného pacienta nie je kontraindikáciou k očkovaniu a nie je potrebné prechodné vysadenie tejto liečby (27). V prípade potreby akútnej revaskularizácie (či už endovaskulárnej alebo chirurgickej) je odporúčané počkať s očkovaním do zrealizovania procedúry a zvládnutia akútneho stavu. V prípade elektívnych procedúr je odporúčané individuálne zhodnotenie a načasovanie očkovania, pričom by nemalo byť zbytočne odkladané.

Záver

Pandémia Covid-19 už skoro 2 roky svojou vysokou morbiditou a mortalitou negatívne ovplyvňuje dianie na celom svete. Jedným z najdôležitejších nástrojov na zníženie mortality, potreby hospitalizácie a ťažkého priebehu je vakcinácia. Podľa aktuálnych vedeckých dôkazov prínos vakcín jednoznačne prevyšuje riziko vakcinácie a riziko komplikácii ochorenia Covid-19. Toto platí i pre pacientov s chronickým cievnyim ochorením, či po prekonaní tromboembolickej príhody.

Literatúra

- (1) <https://www.worldometers.info/coronavirus/5.12.2021>
- (2) Demografia- príčiny úmrtí v SR v roku 2020. Štatistický úrad SR. Dátum publikovania 26.3.2021
- (3) <https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html-uptake-tab/5.12.2021>
- (4) Oxford COVID Vaccine Trial, 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: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3777268>,
- (5) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2603-2615
- (6) Tenforde MW, Self WH, Naioti EA, et al. 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;70:1156-1162. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e2external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e2external%20icon)
- (7) <https://korona.gov.sk/koronavirus-na-slovensku-v-cislach/5.12.2021>
- (8) Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2021; 398: 1407-1416, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
- (9) Israel Ministry of Health Epidemiology Division, COVID-19 Weekly Data Update, 11-Aug-2021. https://www.gov.il/BlobFolder/reports/vpb-12082021/he/files_publications_corona_vpb-12082021-01.pdf
- (10) Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. DOI: 10.1056/NEJMoa2115624
- (11) EMA Pandemic Task Force for COVID-19 (COVID-ETF). Heterologous primary and booster COVID-19 vaccination. EMA/349565/2021
- (12) Collie S et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. December 29, 2021, DOI: 10.1056/NEJMc2119270
- (13) Ferguson N., Ghani A., Cori A., et al. Report 49 - Growth, population distribution and immune escape of Omicron in England. MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Imperial College London (16-12-2021), doi: <https://doi.org/10.25561/93038>
- (14) Hippisley-Cox J, Patone M, Mei X, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study *BMJ* 2021; 374 :n1931 doi:10.1136/bmj.n1931
- (15) P. Bhuyan P, Medin J, da Silva HG, et al. Very rare thrombosis with thrombocytopenia after second AZD1222 dose: A global safety database analysis. *Lancet* 398, 577–578 (2021)
- (16) <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/04/01/01/42/vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-vitt-and-covid-19-vaccines/5.12.2021>
- (17) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) EMA/PRAC/611142/2021

Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *NEnglJMed* 2021; 385:2132-2139 DOI: 10.1056/NEJMoa2110737

(18) <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/safety-covid-19-vaccines#latest-safety-information-section/2.12.2021>

(19) [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines/15.12.2021](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines/15.12.2021)

(20) Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-June 7, 2020

(21) <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-24-combined-info-sheet-and-decision-aid.pdf/5.12.2021>

(22) Houghton DE, Padmanabhan A, Ashrani AA, et al. Deep vein thrombosis after COVID-19 vaccinations. Presented at ASH 2021; December 11 to 14, 2021. Abstract 291

(23) Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149:315–352

(24) Perrin G, Beller CL, Darnige L, et al. Intramuscular Vaccination in Adults with Therapeutic Anticoagulation in the Era of COVID-19 Vaccines Outbreak: A Practical Review. *TH Open*. 2021;5(2):e166-e170. Published 2021 May 25. doi:10.1055/s-0041-1729627

(25) Dluholucký S., Šimurka P., Urbančíková I. (2021) Sprievodca očkovaním. Bratislava: Slovenská pediatrická spoločnosť, o.z.SLS. ISBN 978-80-89305-47-6

(26) European Society of Cardiology. (2021) Covid-19 vaccine information for heart patients. 12 April 2021