

Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP (ČVS), České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii ČLS JEP (ČSAKI), Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (SIL) a Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP (SEM) k přeočkování a aplikaci dodatečných (třetích) dávek vakcíny proti onemocnění covid-19

23. srpna 2021

Úvod

Ke dni vzniku tohoto doporučení stále přetrvává nedostatek vědeckých důkazů k potřebě a zavedení posilovacích (booster) dávek u schválených základních schémat očkování vakcínami proti covid-19, které jsou registrovány v Evropě. Reálná zkušenost a epidemiologická data vývoje epidemie covid-19 u očkovaných osob v některých zemích, signalizují možný pokles ochrany a účinnosti očkování v čase. Objevily se také již první publikované údaje klinických studií potvrzující nedostatečnou účinnost dvou dávek vakcíny u imunosuprimovaných osob. Vzhledem k riziku možného šíření další vlny epidemie covid-19 i přes postupně se zvyšující proočkovanost populace, není možné dlouho čekat a je nezbytné zvolit strategii možného přeočkování a aplikací třetích dávek.

Východiska

Na základě dostupných údajů je potvrzeno, že efekt ochrany po očkování proti symptomatické formě covid-19 v čase klesá. Přes to ochrana před závažným průběhem a hospitalizací zůstává dlouhodobě vysoká i po dvoudávkovém schématu, zejména při očkování s využitím mRNA vakcín.

Reálná data z některých zemí, například z Izraele, státu s jednou z nejvyšších proočkovaností na světě, při dlouhodobém sledování za období prosinec 2020 až červenec 2021, potvrdila pokles účinnosti očkování v čase. Z počáteční 90% účinnosti došlo ke konci června 2021 k poklesu účinnosti na 40 %. Za pokles účinnosti může být zodpovědné oslabení postvakcinační imunity v čase ale také větší rozšíření delta varianty koronaviru. Izraelští vědci z Tel Avivu potvrdili pokles účinnosti očkování v čase. Analyzovali zdravotní záznamy od více než 1,3 milionu lidí, kteří byli očkováni v období od ledna do dubna 2021. Ti, kteří byli očkováni v lednu a únoru, měli o 53 % vyšší pravděpodobnost pozitivního testu na SARS-CoV-2 během těchto čtyř měsíců ve srovnání s lidmi očkovanými v březnu a dubnu. Rozdíly byly ještě zřetelnější u prvních a nejnovějších očkovaných.

Výsledky dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie provedené společností Pfizer s mRNA vakcínou (Comirnaty) potvrdily vysokou účinnost očkování dvěma dávkami proti covid-19, která byla 91% (95% CI 89,0-93,2) po dobu až 6 měsíců sledování, mezi hodnotitelnými subjekty studie a to bez ohledu na předchozí infekci SARS-CoV-2. Účinnost 86 % -100 % byla pozorována napříč zeměmi a v populacích s různými charakteristikami věku, pohlaví, rasy/etnického původu a rizikových faktorů covid-19 u subjektů bez předchozí infekce SARS-CoV-2. Účinnost proti závažnému onemocnění byla po dobu 6 měsíců 97 % (95% CI 80,3–99,9). Studie s vakcínou Comirnaty, ale také prokázala pokles účinnosti očkování proti symptomatické formě covid-19 po 6 měsících sledování z 96,2 % (95% CI 93,3-98,1) na 83,7 % (95% CI 74,7–89,9).

Pokles účinnosti očkování v čase je možné eliminovat aplikací jedné booster dávky. Tato booster dávka zvýší hladiny specifických neutralizačních protilátek a také počet paměťových B a T buněk a podpoří také pravděpodobně proces afinity zrání B buněk. Paměťové buňky pak budou lépe reagovat na nové mutace, včetně delta mutace, produkcí protilátek.

V červenci 2021 on-line zveřejněná data společností Pfizer ukazují, že 3 dávka vakcíny Comirnaty pětinasobně zvyšuje hladiny protilátek u osob ve věku 18 - 55 let a jedenáctinasobně u osob ve věku

65-85 let. Společnost Pfizer již předložila data FDA a předloží EMA v průběhu srpna s očekávanou registrací možnosti přeočkování.

Zpočátku se ukazuje, že třetí dávka nebude asi nutná pro všechny. Jako první musí být identifikovány indikační skupiny, kterým by třetí dávka vakcíny mohla přinést největší benefit. Jedná se zejména o osoby po transplantaci (důraz na orgánové transplantace), pacienty s imunosupresí, onkologičtí pacienti (důraz na zhoubné bujení krvetvorných buněk), senioři ve věku 65 + let, ale také zdravotníci a sociální pracovníci, kteří před očkováním nebo v průběhu očkování neprodělali covid-19.

Aplikaci třetí dávky v tuto chvíli již zahajují některé státy. Jako první zahájili strategii třetí dávky státy, kde mají velké množství osob s aplikovanou živou atenuovanou nebo inaktivovanou vakcínou (Sinovac, Sinopharma). U těchto vakcín je potvrzena nižší účinnost proti symptomatické infekci. Jako třetí dávku u těchto očkovaných doporučují aplikaci mRNA nebo vektorové vakcíny. Třetí dávku zavedli v Číně, Rusku, Spojených arabských emirátech, ale také v Izraeli, Maďarsku, Německu, Rakousku, Srbsku nebo Velké Británii, plánují ve Švédsku a Řecku.

Stále se neví, zda vyšší hladiny protilátek po dodatečné dávce korelují s lepší ochranou proti nemoci. Přesto lze riziko dodatečné dávky považovat za nízké a výhody pro vybrané skupiny vysoké. Lze uvažovat, že v případě oslabení imunity v čase, posilovací dávka zvyšuje imunogenitu a účinnost očkování za 6-12 měsíců po základním očkování. U osob dosud očkovaných AstraZeneca vakcínou nebo vakcínou od společnosti Janssen, bude výhodnější přeočkovat mRNA vakcínou. Tuto možnost by měla potvrdit britská data ze studie hodnotící tzv. strategii MIX and MATCH. Pro případnou třetí dávku se zatím zvažuje vakcína stejného složení jako stávající (dle společnosti Pfizer).

Existují dvě různá použití možných dodatečných dávek vakcín proti onemocnění covid-19:

1. Aplikace dodatečné, třetí dávky u osob plně očkovaných, po prvních základních dávkách vakcín v případech, kdy počáteční imunitní odpověď po základním schématu by nemusela být dostatečně účinná.

Nebo

2. Aplikace posilovací dávky (booster) vakcíny u ostatních plně očkovaných osob, u kterých hrozí oslabení imunity v čase a možný kontakt s novými variantami viru (delta mutace SARS-CoV-2 viru).

Ad 1) Aplikace dodatečné třetí dávky

Pro plošné podání dodatečných dávek po ukončení základního schématu není zatím stále dostatek dat. Některé imunokompromitované osoby po základním schématu nevytvoří dostatečnou imunitní odpověď. Účinnost očkování je u lidí s oslabenou imunitou asi 59 % až 72 %, ve srovnání s 90 % až 94 % u ostatní zdravé populace. K závažnějším průlomovým infekcím dochází disproporčně častěji u imunokompromitovaných osob. Podle dostupných údajů dodatečná dávka navodí protilátkovou odpověď u části osob, u kterých ji nenavodilo základní schéma. U osob s protilátkovou odpovědí po základním schématu se protilátková odpověď dále zvyšuje. Účinnost dodatečných dávek v prevenci infekce není známa.

V současné době doporučujeme podání dodatečné (třetí) dávky po dokončení základního schématu u osob s těmito stavy:

- středně těžká a těžká imunosuprese, jako např.
 - aktivní léčba pro zhoubný solidní nádor a hematologické malignity,
 - nemocní v riziku po transplantacích orgánů nebo kmenových buněk,
 - chronické stavy jako je asplenie nebo chronické renální selhávání může být spojeno s různou úrovní imunosuprese,

- středně těžké a těžké primární imunodeficity (dle konkrétní situace a indikace klinického imunologa),
- pokročilá nebo neléčená infekce HIV,
- stavy vyžadující imunosupresivní terapii včetně chemoterapeutik, zejména antiproliferačních, terapie vysokými dávkami systémových kortikosteroidů (denní dávka ≥ 20 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu), některé druhy biologické léčby (anti-B, anti-T-lymfocytární terapie).

V případě nově zahájeného očkování výše uvedených osob, je doporučena aplikace třetí dávky vakcíny v rozmezí 4-8 týdnů po druhé dávce u vakcíny Comirnaty, Spikevax nebo Vaxzevria. Aplikace dodatečné (třetí) dávky je možná nejdříve za 4 týdny po poslední dávce základního schématu očkování. Maximální interval pro podání třetí dávky nebyl stanoven. Vakcínu se doporučuje aplikovat, jakmile bude pro přeočkování k dispozici. Pro dodatečnou dávku by měla být využita stejná vakcína jako pro základní schéma, je-li k dispozici. Pokud není k dispozici, lze použít jakoukoli, v Evropě registrovanou mRNA vakcínu, kterou lze použít také pro třetí dávku u osob očkovanych vakcínou Vaxzevria. V současné době nejsou k dispozici údaje, které by podporovaly použití další dávky vakcíny po primární vakcíně Janssen COVID-19 u imunokompromitovaných pacientů.

Aplikace dodatečné dávky by měla být vždy individuálně posouzena. Provedení očkování musí být vždy na základě dobrovolného rozhodnutí očkovaného.

Ad 2. Aplikace posilovací dávky (booster) vakcíny

Z důvodu oslabení imunity v čase a potřeby zajištění dostatečné ochrany proti převažující delta variantě SARS-CoV-2 doporučujeme aplikaci posilovací (booster) dávky těmto nejzranitelnějším skupinám osob:

- senioři ve věku 65+ let,
- osoby umístěné ve zdravotnických zařízeních poskytovatele dlouhodobé lůžkové péče nebo v domovech pro seniory, anebo v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem,
- osoby s chronickými onemocněními s predispozicí k těžkému průběhu nemoci covid-19,
- zdravotníci a pracovníci v zařízení sociálních služeb.

Aplikaci posilovací (booster) dávky doporučujeme za 8 – 12 měsíců po poslední dávce základního očkovacího schématu. V případě promeškání doporučeného intervalu je možné posilovací dávku aplikovat kdykoli později. Pro posilovací dávku doporučujeme v případě mRNA vakcín, použít stejnou mRNA vakcínu jako byla použita pro základní schéma očkování. V situacích, kdy tato vakcína nebude dostupná, lze vzájemně mRNA vakcíny pro booster dávku zaměnit. Pro posilovací dávku u osob očkovanych vektorovou vakcínou se doporučuje aplikace jedné dávky mRNA vakcíny.

Posilovací dávku je možné aplikovat simultánně v jeden den spolu s vakcínou proti chřipce, vždy však do jiného aplikačního místa.

U zdravotníků a pracovníků v zařízeních sociálních služeb doporučujeme přeočkování zejména těm osobám, které v minulosti onemocnění covid-19 nikdy neprodělaly.

Zdroje

1. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses, JAMA 2021; Published online July 23, 2021. doi:10.1001/jama.2021.12339
2. Stephen J. Thomas, Edson D. Moreira Jr., et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine; medRxiv 2021.07.28.21261159; doi:<https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159>
3. Callaway E. COVID vaccine boosters: the most important questions. Nature 2021;596:178-180. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02158-6>
4. Mizrahi B. et al. Correlation of SARS-CoV-2 Breakthrough Infections to Time-from-vaccine; Preliminary Study Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.21261317> (2021).
5. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals. 12 August 2021, available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>
6. American Society of Transplantation (AST). Statement about Vaccine Efficacy in Organ Transplant Recipients. 13 August 2021. Available at: <https://www.myast.org/sites/default/files/ast%20ishlt%20guidance%20vaccine%2008132021FINAL%20DRAFT2.pdf>
7. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. JAMA 2021;325:1784–1786.
8. Oliver S. Considerations for booster doses of COVID-19 vaccines. ACIP Meeting August 13, 2021. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/05-COVID-Oliver-508.pdf>
9. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, et al. Kidney transplant recipients rarely show an early antibody response following the first COVID-19 vaccine administration. Transplantation 2021;105:e72–e73.
10. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Kidney Int 2021;99:1498–1500.
11. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. J Hepatol 2021;75:435–438.
12. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMc2111462
13. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.11.21261914v1> A Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine Increases Neutralizing Antibodies Against Variants of Concern in Solid Organ Transplant Recipients (Preprint)
14. <https://newatlas.com/health-wellbeing/fda-authorizes-third-covid19-mrna-vaccine-immunocompromised/> FDA authorizes third COVID-19 mRNA vaccine dose for immunocompromised
15. <https://www.cnbc.com/2021/08/16/covid-vaccine-booster-shot-pfizer-submits-data-to-fda-for-approval.html> Pfizer submits data to FDA for authorization of Covid vaccine booster shot for general population

Prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D. za ČVS ČLS JEP

Prof. MUDr. Ilija Stříž, CSc. za ČSAKI ČLS JEP

MUDr. Pavel Dlouhý za SIL ČLS JEP

Prof. MUDr. Petr Pazdiora, CSc. za SEM ČLS JEP