

Szczepienie przeciw SARS-CoV-2. Ile dawek i kiedy przyjąć?

Czy można odroczyć podanie drugiej dawki szczepionki i o ile? Dlaczego podanie drugiej dawki jest niezbędne i czy można z tego obowiązku zwolnić ozdrowieńców?

Poniższy tekst ma na celu wyjaśnienie wątpliwości, które pojawiły się po zaprezentowaniu przez Ministerstwo Zdrowia nowych wytycznych dla Narodowego Programu Szczepień. Należy pamiętać, że sytuacja jest dynamiczna i w związku z tym nie można w pełni wykluczyć możliwości wprowadzania kolejnych zmian - w obliczu nowych dowodów naukowych, ale także zmieniających się dostaw dawek szczepionek. Stoimy na stanowisku, że w sytuacji pojawiania się nowych wytycznych czy rekomendacji filarem powinno być efektywne komunikowanie ich uzasadnienia i znaczenia. Jest to o tyle istotne, że bez zrozumienia społecznego i wspólnego działania nie jest możliwe skuteczne walczenie z kryzysem zdrowotnym.

Odroczenie podania drugiej dawki

Priorytetem w walce z pandemią jest w pierwszej kolejności ochrona osób najbardziej podatnych na ciężką chorobę, a w drugim zaszczepienie jak największego odsetka osób, aby zahamować epidemiczne rozprzestrzenianie się choroby przez uzyskanie tzw. odporności zbiorowiskowej. Aktualnie jesteśmy na tym pierwszym etapie i kluczowe jest ograniczenie liczby osób, które na skutek zakażenia SARS-CoV-2 wymagają hospitalizacji, w tym wspomagania oddechu. Z obserwacji w badaniach klinicznych trzeciej fazy, wynika, iż podanie pierwszej dawki korzystnie wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia objawowego COVID-19, ciężkiego przebiegu zakażenia, hospitalizacji i zgonu. Obserwacje te znajdują potwierdzenie także w ramach analiz prowadzonych już po dopuszczeniu szczepionek do użytku. Dla przykładu, w izraelskim badaniu, w którym uwzględniono łącznie niemal 1,2 mln osób, skuteczność prewencji objawowego COVID-19 i ciężkiego przebiegu zakażenia w okresie 14-20 dni od podania pierwszej dawki szczepionki BioNTech/Pfizer wyniosła odpowiednio 57 proc. i 62 proc., by w okresie 21-27 dni wzrosnąć odpowiednio do 66 i 80 proc.

W badaniach klinicznych szczepionek mRNA, poprzedzających ich autoryzację, opracowanych przez BioNTech/Pfizer i Modernę drugą dawkę podawano po upływie odpowiednio trzech i czterech tygodni. Jednak w przypadku badań szczepionki BioNTech/Pfizer niewielki odsetek uczestników otrzymał dawkę po upływie 6 tygodni. Z nieopublikowanych analiz przekazanych instytucjom regulatorowym przez BioNTech/Pfizer i Modernę wynika, że odroczenie podania drugiej dawki do 42 dni nie miało wpływu na obserwowaną skuteczność. Już pod koniec stycznia 2021 r., Europejska Agencja Leków (EMA) wydała stanowiska zgodnie, z którym dopuszcza się możliwość wydłużenia odstępu między dawkami szczepionek mRNA do 6 tygodni. Na podobnym stanowisku stoi amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób (CDC). Wydłużenie odstępu między dawkami jest rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia.

W przypadku szczepionki AstraZeneca badania kliniczne poprzedzające autoryzację zaplanowano tak, by drugą dawkę podawać po upływie od 4 do 12 tygodni od otrzymania pierwszej. W związku z tym, wprowadzone w Polsce odroczenie podawania drugiej dawki tego preparatu do 12 tygodni jest zgodne z protokołem prowadzonego badania. Z dodatkowych analiz, przeprowadzonych już po autoryzacji preparatu na terenie Unii Europejskiej, wynika, iż podanie drugiej dawki po takim odstępie czasowym korzystnie wpływa na jego skuteczność. Jak obliczono, w takiej sytuacji skuteczność ochrony przed objawowym COVID-19 w okresie

między 3 a 12 tygodniem od podania pierwszej dawki osiąga wartość 76 proc., a po podaniu drugiej w 12 tygodni – rośnie do ponad 80 proc.

Rekomendowane w Polsce opóźnienie podania drugiej dawki szczepionek mRNA nie stanowi precedensu, jest zgodne z opinią i rekomendacjami prezentowanymi przez instytucje zajmujące się ochroną zdrowia i wsparte dodatkowymi danymi płynącymi z prowadzonych obecnie badań. Nie można wykluczyć, że w przyszłości możliwy stanie się powrót do schematów szczepień opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatów BioNTech/Pfizer i Moderna - wymagałoby to jednak wpięrcw trwałego unormowania się dostaw dawek.

Najkorzystniejsze niewątpliwie byłoby przeprowadzenie szczepień zgodnie z zalecanym w dokumentacji schematem, jednak w sytuacji ograniczonych dostaw szczepionek, wynikających z zapotrzebowania przekraczającego możliwości produkcyjne, a także niewywiązywania się przez producentów z wcześniej podpisanych umów, środowisko akademickie i medyczne podjęło również merytoryczną dyskusję czy i do jakiego stopnia możliwe jest jeszcze większe odroczenie podania drugiej dawki. Pozwoliłoby to na znacznie szybsze zaszczepienie pierwszą dawką maksymalnie dużego odsetka osób. W kwestii tej nie wypracowano na ten moment żadnego konsensusu – argumenty za i przeciw przedstawiono niedawno na łamach New England Journal of Medicine. W obliczu braku danych dotyczących zmian w odpowiedzi humoralnej i komórkowej w dłuższym niż 42 dni okresie po podaniu pierwszej dawki, dalsze opóźnianie podania drugiej dawki byłoby na chwilę obecną krokiem ryzykownym, nie popartym wiedzą o poziomie odporności w okresie po 42 dniu od dawki pierwszej oraz o skutkach dla ostatecznie osiągnętej odporności po podaniu drugiej dawki w odroczonym terminie. Poza ryzykiem indywidualnych, znacząco zwiększałoby to również ryzyko powstawiania nowych wariantów SARS-CoV-2 unikających naszej odpowiedzi immunologicznej.

Druga dawka jest potrzebna

Należy wyraźnie zaznaczyć, że pomimo wprowadzanych w wielu krajach modyfikacji w kwestii czasu podania drugiej dawki szczepionki, jej podanie jest istotne dla wzmocnienia i utrwalenia odpowiedzi immunologicznej. Pełni ona funkcję dawki przypominającej (tzw. booster), której rolą jest nie tylko zwiększenie poziomu przeciwciał w surowicy, ale także liczby komórek pamięci immunologicznej. Obserwacje te wspierają badania kliniczne wszystkich trzech szczepionek przeciw COVID-19 autoryzowanych dotychczas na terenie Unii Europejskiej. We wszystkich przeprowadzonych analizach, szczepienia realizowano w cyklu dwudawkowych. W związku z tym trwałość odpowiedzi immunologicznej i ostateczna skuteczność po podaniu tylko jednej dawki nie zostały określone i pozostają spekulatywne. W sytuacji wprowadzenia odroczenia podania drugiej dawki szczepionki mRNA do 6 tygodnia i szczepionki AstraZeneca do tygodnia 12, należy dołożyć wszelkich starań, by osoby poddawane szczepieniu pamiętały o terminie jej podania.

Szczepienia ozdrowieńców - czy jedna dawka będzie wystarczająca?

Jak wynika z obserwacji ozdrowieńców, poziom przeciwciał IgG jest na ogół wysoce zależny od przebiegu klinicznego choroby. U osób przechodzących zakażenia łagodnie lub bezobjawowo bywa on w niektórych przypadkach niski, nawet poniżej progu wyniku pozytywnego, jednak nawet u osób które ciężko przeszły chorobę poziom może być bardzo różny i spadać stosunkowo szybko. Wspiera to zatem decyzję o docelowym szczepieniu wszystkich osób, które przeszły zakażenia SARS-CoV-2. Z uwagi na wysoką immunogenność

autoryzowanych szczepionek, takie działanie powinno wzmacniać mechanizmy nabytej odporności i być może przekładać się na jej większą trwałość. Podanie już pierwszej dawki szczepionki u ozdowieńców jest sytuacją ponownej ekspozycji na białko S (tzw. "kolec", *ang. spike*) koronawirusa, co naśladuje sytuację podania drugiej dawki u osób, które nie przeszły zakażenia.

Wstępne obserwacje, poczynione już po rejestracji szczepionek mRNA, wskazują, że u ozdowieńców już po podaniu jednej dawki rozwija się silna odpowiedź humoralna i komórkowa, podobna do obserwowanej po dwóch dawkach u osób, które nie przeszły zakażenia SARS-CoV-2. Natomiast podanie drugiej dawki ozdowieńcom, którzy przeszli bezobjawową lub skąpoobjawową infekcję koronawirusem przynajmniej pół roku przed szczepieniem, nie powodowało dalszego istotnego wzrostu poziomu przeciwciał - utrzymywał się ona w granicach porównywalnych do tych obserwowanych po podaniu dwóch dawek szczepionki osobom, które nie przeszły zakażenia.

Istotnym ograniczeniem uniemożliwiającym jednoznaczną interpretację powyższych obserwacji jest mała liczebność ozdowieńców, wobec której poczyniono powyższe obserwacje oraz fakt, że na chwilę obecną nie potrafimy określić czy czas, który upłynął od infekcji do szczepienia ma istotny wpływ na obserwowaną odpowiedź immunologiczną po podaniu pierwszej dawki szczepionki. Niemniej odporność ochronna i pamięć immunologiczna u ozdowieńców utrzymują się nawet do 8 miesięcy po zakażeniu (maksymalny czas przeprowadzonej dotychczas obserwacji). Przypadki reinfekcji są natomiast wciąż zjawiskiem rzadko obserwowanym. Wydaje się więc, że ozdowieńcy nie muszą podlegać priorytetyzacji w zakresie szczepienia.

Dotychczas nie opublikowano obserwacji w odniesieniu do szczepionki wektorowej AstraZeneca. Z uwagi na to, że jest to szczepionka ta jest również wysoce immunogenna, można jednak spodziewać się podobnych rezultatów u ozdowieńców. Wymaga to udokumentowania na drodze badań naukowych.

Na chwilę obecną podanie jednej dawki osobom o udokumentowanym przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 jest formą kompromisu uzasadnioną merytorycznie, konieczną w celu przyspieszenia szczepień, a jednocześnie możliwą do korekty w przypadku pojawienia się nowych wyników badań i trwałego unormowania się dostaw szczepionki. Taki schemat szczepienia nie powinien dotyczyć cierpiących na wrodzone i nabyte (np. na skutek przyjmowanych przewlekle leków immunosupresyjnych) niedobory odporności. Takie osoby powinny być szczepione dwoma dawkami, bez względu na to czy przebyły zakażenia SARS-CoV-2 czy nie.