

Delovanje cepiv proti covid-19

Prof. dr. Alojz Ihan

predstojnik Katedre za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Človeštvu še nikoli ni uspelo v enem samem letu po izbruhu nevarne epidemije izdelati cepiva za njeno ustavitev.

Pandemija covid-19 je povzročila eno največjih globalnih zdravstvenih, gospodarskih in družbenih kriz v zadnjem stoletju. Zaradi uničujočih posledic pandemije na celoten svet so države (v ospredju so Evropska unija, Združene države Amerike, Rusija, Kitajska) sklenile same financirati razvoj cepiv. Zato so presoje glede razvoja posameznih vrst cepiv temeljile na oceni potenciala za čim hitrejši razvoj do količin, ki bi omogočile ustavitev pandemije. Strategija javnega financiranja novih tehnologij je sprožila doslej nesluten odziv vse naravoslovne znanosti in predvsem nad-nacionalne povezanosti vseh ustvarjalnih ljudi in institucij in se je izkazala kot prava pot. Izbrane tehnologije (vektorska cepiva, cepiva na osnovi informacijske RNK), ki so se že izkazale za pripravo inovativnih, a še neregistriranih cepiv (SARS, Ebola, rak), so omogočile hitro raziskovalno zasnovo cepiv za covid-19, in nato še hitrejši prehod v fazo kliničnih testiranj in v industrijsko proizvodnjo.

Covid-19 je naravna stihija, ki je nihče ni želel, vendar je znanost z ustrežno podporo javnosti in politike v izjemno kratkem času pokazala rezultate v obliki učinkovitih cepiv, ki lahko realno rešijo problem pandemije. Covid-19 nam je s tem odprl čisto novo in nepričakovano ero razvoja cepiv, o katerih se pred enim letom nismo upali niti sanjati in nam bodo nove izkušnje omogočale tudi hitro prilagoditev na nove mikrobe v bodoče.

Vendar epidemije ne ustavi cepivo ampak cepljenje. Cepljenje je prostovoljna in individualna odločitev, ki pri vseh cepivih temelji na dejstvu, da je mnogo težje in z več potencialnimi zapleti preboleti nalezljivo bolezen kot pa je tveganje za zaplete po cepljenju, ki so pri sodobnih cepivih izjemno redki. Pri odločanju o cepljenju se ne odločamo za ali proti cepljenju, ampak med cepljenjem in boleznijo, to je zlasti jasno med epidemijo, ki pomeni veliko verjetnost zbolevanja kogarkoli. Za bolezen covid-19 in za cepljenje poznamo kratkoročna tveganja, in ta so nedvomno veliko hujša v primeru bolezni covid-19 kot v primeru cepljenja – velja za vse starosti, izrazito pa seveda za starejše. Kar se dolgoročnih tveganj tiče, pa jih ne poznamo niti po cepljenju, niti po bolezni! Vendar pa lahko glede dolgoročnih tveganj prebolevanja covid-19 že zdaj sklepamo, da so zelo verjetna.

Zato je v interesu vseh, da prispevamo vsak svoj delež pri zaustavitvi nadaljnih valov epidemije. Zato povabilo, da vsi temeljito preučimo dejstva in rezultate, ki jih je prinesel neverjeten podvig znanosti v letošnjem letu. Človeštvu še nikoli ni uspelo v enem samem letu po izbruhu nevarne pandemije izdelati cepiva za njeno ustavitev. To je moč znanosti in sodelovanja.

A hitrost, ki nas navdušuje, ima tudi drugo plat – strah pred novostmi. Pri premagovanju strahu in nezaupanja pred novimi informacijami in znanjem tisto, s čimer najbolj pomagamo sebi in širši skupnosti k sprejemanju novosti, da bo vsak posameznik s cepljenjem prispeval k rešitvi ogromnega družbenega problema, ki že eno leto hromi življenje in ga bo brez učinkovitega cepljenja hromil še naprej.

Gradivo za strokovno javnost je dostopno na: https://www.nijz.si/sl/cepljenje-proti-covid-19-za-strokovno-javnost?fbclid=IwAR2Uu0t0p-rk5LK2Kx_fABhyuNr5lkjXjyvf2TexxRDyT9ow1BvY77TuNEM

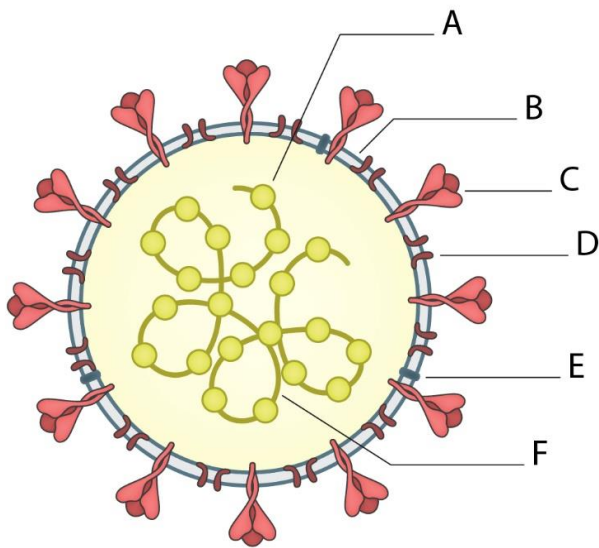
Video gradivo predavanja z naslovom Patogeneza covid-19 in cepljenje je dostopno na: https://youtu.be/rLVILUTM_Zs.

MEHANIZMI DELOVANJA CEPIV PROTI COVID-19

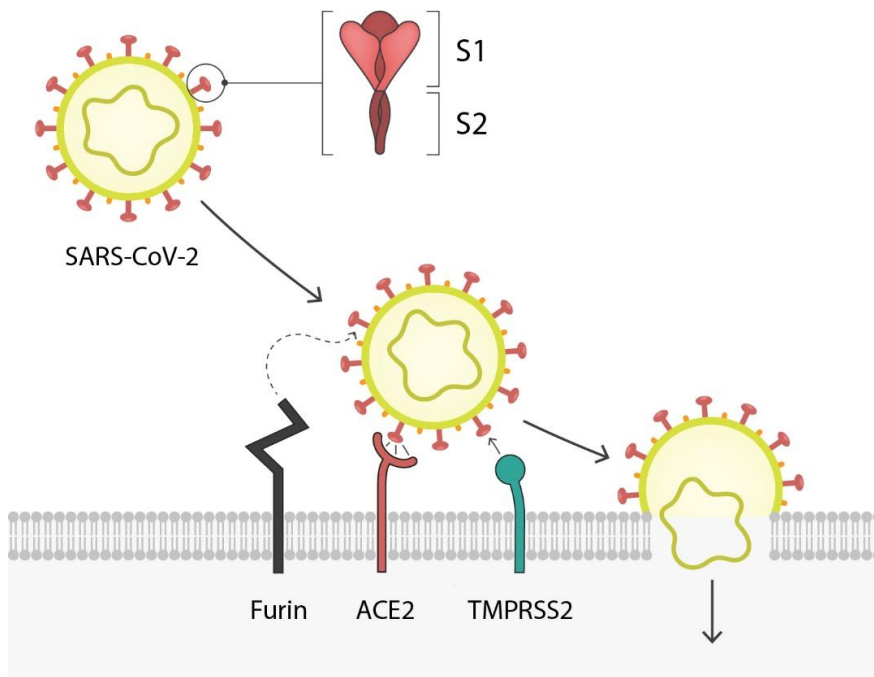
Zakaj svet nujno potrebuje učinkovito cepivo proti covid-19?

Pandemija covid-19 je povzročila eno največjih globalnih zdravstvenih, gospodarskih in družbenih kriz v zadnjem stoletju. Vzrok za to so lastnosti novega koronavirusa, SARS-CoV:

- **velika nalezljivost** – virus je v nosno-žrelni sluznici vsaj dva dneva pred začetkom bolezenskih znakov in teden dni po njih; ves ta čas lahko okuženi bolnik prenaša okužbo na druge ljudi – kapljično, aerosolno in s slino.
- **resna zdravstvena ogroženost s pogosto potrebo po bolnišničnem zdravljenju pri petini zbolelih** – covid-19 pri 20 % zbolelih poteka v težji obliki, ki pogosto zahteva dihalno podporo v bolnišnici. To zaradi množice zbolelih med razmahom epidemije pomeni izjemno obremenitev zdravstvenega sistema, ki hitro pride na rob zmogljivosti za oskrbo vseh bolnikov, potrebnih bolnišničnega in zlasti intenzivnega zdravljenja. Zato je v teh primerih nujno zadrževati epidemijo z reorganizacijo družbenega življenja, kar praviloma prinese veliko gospodarsko in družbeno škodo, zlasti v primerih, ko se epidemija močno razmahne, kar zahteva dolgotrajne, večmesečne intenzivne ukrepe zadrževanja.
- **kratkotrajna imunska zaščita po preboleli bolezni – po preboleli bolezni s koronavirusi, ki povzročajo prehladna obolenja, nastane kratkotrajen zaščitni imunski odziv, zato pri prebolelnikih covid-19 težko računamo na dolgotrajno zaščito** Koronavirusi, med katere spada povzročitelj covid-19, znajo zaradi svojih specifičnih prilagoditev zmanipulirati imunski sistem – s tem poskrbijo, da svojega gostitelja, človeka, lahko enako uspešno okužijo tudi naslednjo prehladno sezono. Povzročitelj covid-19 pa je ob že znanih strategijah prehladnih koronavirusov za izogibanje imunosti razvil še dodatno toksično strukturo - polibazično mesto cepitve RRAR na stiku podenot S1 in S2. S tem dodatno poškoduje celice, ob vstopu vanje pa še zavira protivirusno obrambo (blokada interferona 1). Ob večjem vdoru in replikaciji virusov v napadenih celicah se zaradi vezave virusne RNA na tolične receptorje (TLR 3 in TLR 7) sproži hitro razpadanje celic (piroptoza). Razpadle celice (njihove molekule DAMP – danger associated molecular patters) povzročijo pretirano vnetno stimulacijo imunskih celic k tvorjenju vnetnih molekul – citokinov, posledica je okvara imunskega odziva (limfopenija) in škodljiv razvoj sistemskega vnetja (citokinski vihar).



Struktura virusa z najpomembnejšimi beljakovinami, ki vzbudijo imunski odziv. A – beljakovina nukleokapside N; B – beljakovina membrane M; C – beljakovina bodice S (spike); D – beljakovina ovojnice E (envelope); F – virusni genom (RNA) **Ilustracija Manca Krošelj.**



Način vdiranja virusa v celico. Beljakovina bodice S se veže na receptor (encim angiotenzin konvertazo 2 (ACE2) na membrani gostiteljske celice. Encim TMPRSS2 cepi in aktivira bodico S – sledi zlitje (fuzija) virusne in celične membrane in vstop virusa v gostiteljsko celico z endocitozo. Ob vezavi virusa na ACE2 se na celični membranski encim furin veže tudi polibazično mesto cepitve (RRAR) na stiku podenot S1 in S2, ki ga ostali betakoronavirusi podskupine B nimajo. Vezava virusa na furin, ki je regulator delovanja celičnih Na^+ ionskih kanalov, deluje toksično na okužene celice. **Ilustracija Manca Krošelj.**

Zakaj pri pripravi cepiv proti covid-19 niso uporabili preizkušenih tehnologij?

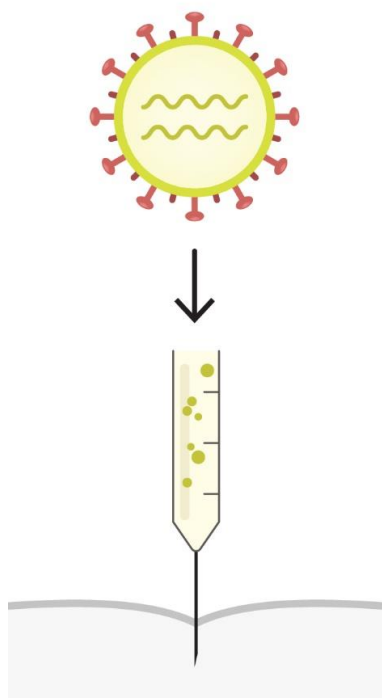
Cepiva že skoraj poldrugo stoletje pripravljamo na podoben način:

1. mikrobo, ki povzročajo bolezen, razmnožimo v laboratoriju;
2. z dodatkom kemičnih snovi onespobimo povzročitelje bolezni v neškodljive;
3. pripravek neškodljivih povzročiteljev bolezni “cepimo” v človeka, da ga zaščitimo pred boleznijo, ki bi jo sicer povzročil “cepljeni” mikrob.

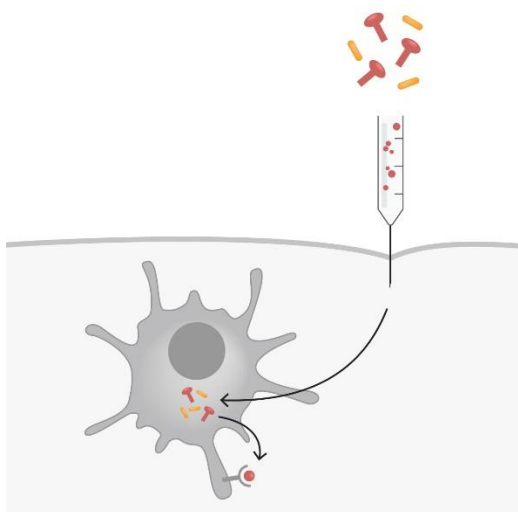
Zakaj sploh cepimo?

S cepivom, t.j. neškodljivimi delčki mikroorganizmov, si v telesu preventivno razmnožimo spominske obrambne celice – limfocite, ki bi jih sicer naš imunski sistem razmnožil šele ob prebolevanju bolezni. S cepljenjem si tako “prihranimo” prvo prebolevanje okužbe in pridobimo imunsko zaščito, kot bi jo nam sicer pustila bolezen – brez težav, tveganj in posledic, ki jih bolezen prinaša.

Če bi želeli pripraviti “klasično” cepivo proti covid-19, bi morali optimizirati tehnologijo industrijskega gojenja SARS-CoV-2 na celičnih kulturah v velikanskih količinah, ki bi zadoščale za milijarde cepilnih odmerkov. Hkrati bi bilo potrebno optimizirati način kemijske “inaktivacije” virusov tako, da bi virusi zanesljivo izgubili infektivnost, ohranili pa ustrezno imunogenost za pripravo cepiv. Sledila bi farmacevtska “formulacija” sestavin novega cepiva za optimalno in varno delovanje. Vse to bi zahtevalo več let. Ker svet nujno potrebuje cepivo, so bile za cepivo, ki naj bi ga v nekaj mesecih proizvedli v milijardnih odmerkih, izbrane povsem nove tehnologije – klasični načini gojenja virusov in čiščenja njihovih sestavnih delov za pripravo cepiv so prezamudni, da bi bilo z njimi mogoče v nekaj mesecih pripraviti milijarde cepilnih odmerkov.



Kako bi naredili klasično cepivo – kot inaktiviran virus. Viruse bi morali nagojiti na celičnih kulturah in nato optimizirati način kemične inaktivacije virusa, da bi virus izgubil infektivnost in hkrati ohranil imunogenost. **Ilustracija Manca Krošelj.**



Kako bi naredili klasično cepivo – kot dezintegriran virus (podenotno cepivo). Viruse bi morali nagojiti na celičnih kulturah in nato optimizirati način kemične inaktivacije in dezintegracije virusa, da bi cepilni pripravek izgubil infektivnost in hkrati ohranil imunogenost. **Ilustracija Manca Krošelj.**

Od leta 1881, ko Louis Pasteur izdelal cepivo proti antraksu, je za izdelavo cepiva potrebno vzgojiti povzročitelje bolezni in jih nato “inaktivirati” tako, da povzročitelj izgubi infektivnost, ohrani pa imunogenost, t.j. strukturo ključnih molekul, ki vzbudijo imunski odziv. Npr. s formalinom, ki pa lahko zaradi vpliva na konformacijo proteinov zmanjša imunogenost; ali z β -propiolaktonom, ki bolje ohrani imunogenost; ali z detrgenti, kot so npr. polioksilenski etri, ki dezintegrirajo viruse z ovojnico v mešanico virusnih antigenov, uporabno za pripravo cepiva (subunit cepivo).

Kako je mogoče razvoj cepiv, ki navadno traja 10 in več let, skrčiti na eno leto? Kaj so tveganja?

Običajno razvoj farmacevtskih učinkovin, tudi cepiv, traja vsaj desetletje – od ideje, ki nastane navadno v akademskih laboratorijih (univerze, inštituti), do kliničnih študij, s katerimi farmacevtska industrija v skladu s pravili regulatorjev registrira učinkovino kot zdravilo in pridobi dovoljenje za uporabo zdravila. Dolžina razvoja je povezana predvsem z velikimi stroški raziskav, ki na vsaki stopnji, od akademskih projektov do financiranja kliničnih študij, na vsaki stopnji zahtevajo številne prijave projektov, postopke za pridobivanje sredstev in evalvacije možnosti učinkovin za prehod v naslednje faze raziskav. Zaradi pandemije covid-19 in njenih uničujočih posledic na celoten svet so države (EU, ZDA, Rusija, Kitajska) sklenile same financirati razvoj cepiv in prevzeti finančna tveganja za morebiten neuspeh. S tem je nastala največja mobilizacija raziskovalcev in farmacevtske industrije v zgodovini. Razvoj cepiv je postal močno pospešen, klinične faze se zaradi neomejenega financiranja izvajajo s celotnim številom preiskovancev (nekaj deset tisoč), ki so potrebni za oceno varnosti in učinkovitosti cepiva. **Ob tem bodo vsa pravila za registracijo cepiv ostala enaka.** Zato bodo podatki o učinkovitosti cepiv enako verodostojni,

kot bi bila cepiva, registrirana v bistveno daljšem času. Po drugi strani pa bodo podatki o varnosti cepiv v primeru začasnih dovoljenj za uporabo cepiv veljali samo za obdobje do vmesne evalvacije kliničnih študij. Večinoma bo šlo za podatke o varnosti med 3 in 6 mesecev po cepljenju. Dejstvo je, da se v tem obdobju zgodi velika večina zapletov po cepljenju, vendar bodo klinične študije tekle, kot je to običajno, v dolžini dveh let, in bodo šele po tem obdobju cepiva lahko dobila dokončno dovoljenje, ko bodo glede varnosti lahko obveljala za povsem varna tudi glede dolgoročnih učinkov.

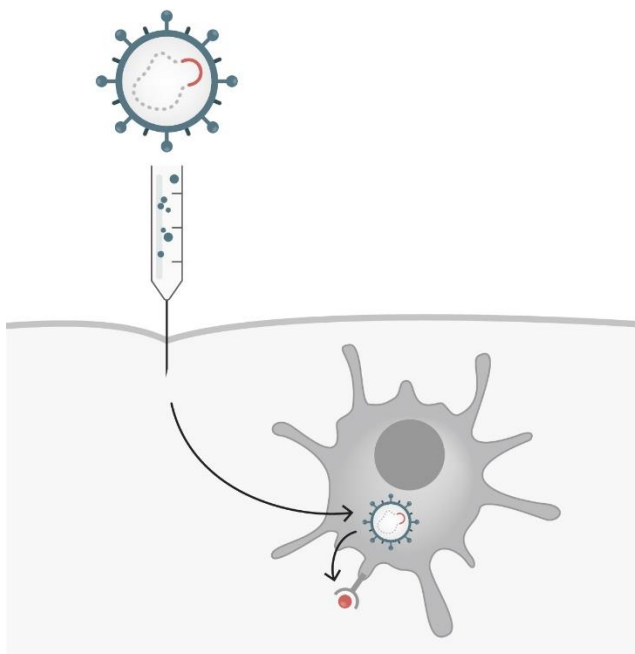
Več o vrednotenju zdravil:

<http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/messages/varnost-in-učinkovitost-cepiv-v-eu.pdf?sfvrsn=0>

Kaj so novosti, prednosti in tveganja dveh najpomembnejši novih tehnologij – vektorskih cepiv in mRNA cepiv?

Tehnologija vektorskih cepiv

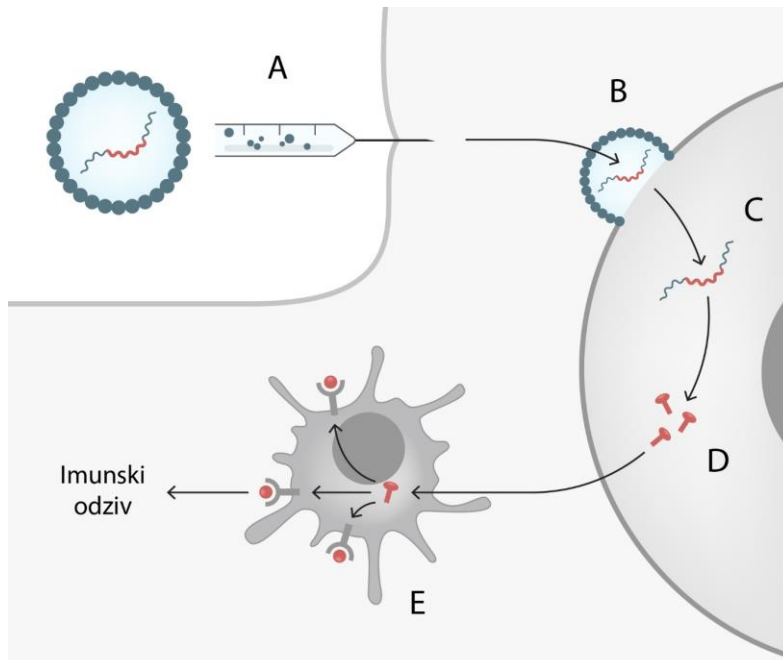
Gre za uporabo že vnaprej pripravljenih “modelnih” virusov, katerih priprava, gojenje in čiščenje ni potrebno na novo “izumljati” in optimizirati, saj so bili že v preteklosti narejeni za namen priprave cepiv. V take modelne viruse je potrebno z biotehnološkimi postopki samo vstaviti gensko informacijo o proteinu povzročitelja covid-19, proti katerem bi želeli izzvati delovanje imunskega sistema. Potem je mogoče tak “predprogramirani” virus po že optimiziranih postopkih gojenja na celičnih kulturah razmnoževati do neomejenih količin in ga po že optimiziranem postopku pripraviti kot cepivo. S to tehnologijo je mogoče iz laboratorija takoj preskočiti na množično, industrijsko proizvodnjo cepiva in s tem preskočiti mesece in celo leta industrijskega razvoja in optimizacij. Lastnosti in formulacije vektorskih cepiv proti covid-19 so zaradi uporabe nereplikativnih vektorjev (t.j. modelni virusi se ne razmnožujejo v človeku) zelo podobne kot bi uporabili inaktivirane viruse. Ker so nereplikativna vektorska cepiva po lastnostih zelo podobna klasičnim inaktiviranim virusnim cepivom, glede stranskih učinkov ni pričakovati odstopanj od klasičnih inaktiviranih cepiv – večinoma gre za običajne vnetne pojave na mestu cepljenja, možen je še dodaten vnetni (imunski) odziv proti modelnemu virusu – vektorju, kar lahko prinese zmanjšano učinkovitost cepljenja.



Vektorsko cepivo: Namesto inaktiviranega “originalnega virusa” uporabimo že vnaprej pripravljene “modelni” virus, katerega priprava, gojenje in čiščenje za pripravo cepiva je že vnaprej optimizirano. V modelni virus (vektor) je potrebno z biotehnološkimi postopki samo vstaviti gensko informacijo za protein bodice S, proti katerem bi želeli izzvati delovanje imunskega sistema. **Ilustracija Manca Krošelj.**

Tehnologija cepljenja z molekulami informacijske RNK (mRNK)

Cepiva z mRNK so velik dosežek v razvoju cepiv. Tehnologija cepiv z mRNK omogoča količinsko veliko produkcijo cepiv. Molekule mRNK je mogoče industrijsko izdelovati z biokemijskimi postopki sinteze, kar na koncu privede do kemijsko zelo čistega produkta, brez bioloških primesi, kot so v klasičnih cepivih (ostanki gojenja na celičnih kulturah). Molekule informacijske RNK (mRNK) v mašineriji naših celic služijo kot navodila za nastanek različnih beljakovin, tudi virusnih, če to želimo. Življenska doba mRNK v celični citoplazmi je kratka, saj se hitro razgradi in nikoli ne vstopi v celično jedro, zato je nastanek kakršnihkoli genetskih sprememb v celici izključen. Nekatera farmacevtska podjetja (Moderna, BioNTech, CureVac, GSK) so pred epidemijo razvijala potencialna zdravljena, zlasti tumorjev, pri katerih bi celice začasno preprogramirali z dostavljanjem izbranih mRNK, zapakiranih v lipidne nanovezikle velikosti okoli 100 nm. S pojavom pandemije so ta podjetja uporabila preizkušeno tehnologijo vstavljanja mRNK v lipidne nanovezikle, s tem da so uporabila sintetizirano virusno mRNK za protein bodice S. S tem pride po cepljenju virusna genska informacija za protein bodice S v naše lastne celice in te začnejo izdelovati delčke virusa, ki jih opazi imunski sistem in začne izdelovati imunski odziv proti virusu. Tako je nastala cepilna platforma, s katero je mogoče poceni in v praktično neomejenih količinah izdelovati cepivo. Količina mRNA v različnih cepivih se razlikuje. Cepivo proizvajalca Moderna vsebuje 100 mikrogramov mRNK na odmerek, cepivo proizvajalca Pfizer-BioNTech pa 30 mikrogramov na odmerek, kar pri slednjem omogoča cenejšo proizvodnjo.



mRNK cepivo: A-Molekule mRNK, izdelane z biokemijskimi postopki sinteze, so zapakirane v lipidne mehurčke (nanovezikle), in se po injiciranju v mišico (B) zlijejo s celično membrano in v celico “spustijo” mRNA. C- mRNA s pomočjo celičnih ribosomov povzroči sintezo proteina bodice S v celici (D). E – protein bodice S izstopi iz celice v medceličnino, tam ga endocitirajo dendritične celice in po limfnih žilah odnesejo v bezgavke. **Ilustracija Manca Krošelj.**

Prednosti/slabosti mRNA cepiv: največja pomanjkljivost je nepreizkušenos – čeprav ni podatkov in znanih imunoloških mehanizmov, ki bi vzbujali pomisleke in skrbi glede morebitnih neželenih učinkov, so pri novih tehnologijah mogoči pojavi, ki jih še ne poznamo. Velika prednost je enostavna masovna proizvodnja, zelo čist produkt in posledično malo vnetnih neželenih učinkov, velike možnosti modificiranja učinkov z “adjuvantnimi” nukleotidi. Pomanjkljivost je tudi zahtevno shranjevanje pri nizkih temperaturah (-80 °C), vendar bo mogoče pogoje shranjevanja “normalizirati” z dodatno zaščito mRNA (protamin, različni lipidni ovoji).

Sestavine cepiva proizvajalca Pfizer-BioNTech

Sterilna suspenzija za intramuskularno injiciranje, brez konzervansov, zamrznjena. Vsebuje modificirano mRNA, ki kodira protein bodice S SARS-CoV-2. Cepivo vsebuje še lipide, ki sestavljajo lipidne nanovezikle: ((4-hidroksibutil)azandiil)bis(heksan-6,1-diil)bis(2-heksildekanoat), 2-[(polietilen glikol)-2000]-N,N-ditetradecilacetamid, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin in holesterol. Vsebuje še NaCl. K-fosfat, Na fosfat dihidrat in sukrozo. Cepivo se dobavi zamrznjeno med -80 °C do -60 °C v stekleničkah za 5 odmerkov. Cepivo se ob uporabi odmrzne in razredči z 1,8 mL sterilne raztopine NaCl. Po redčenju se mora cepivo uporabiti v 6 urah z intramuskularno aplikacijo 30 µg mRNK. Prvemu odmerku sledi drugi čez 21 dni.

Več o cepivu: <https://www.fda.gov/media/144245/download>

Kakšni bodo učinki cepljenja za posameznika in za ustavljanje epidemije?

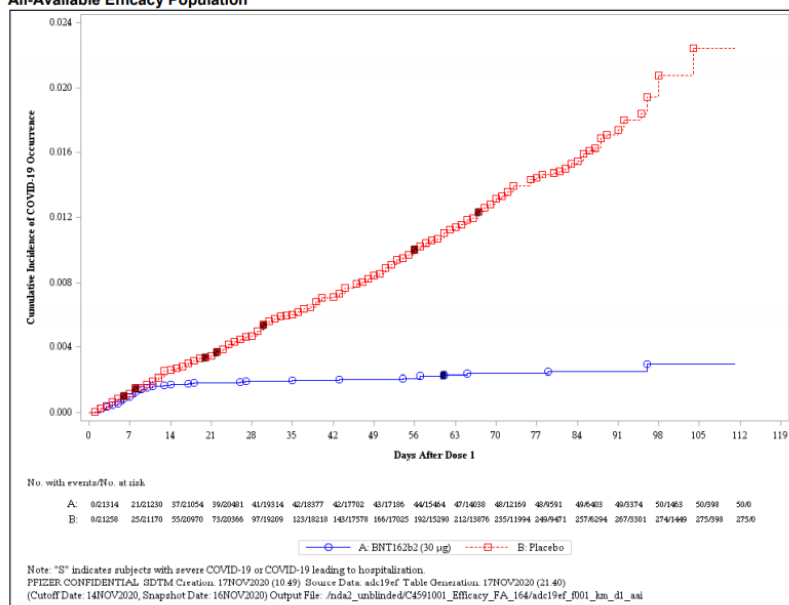
Zaščita cepljenega pred zbolevanjem

Gre za osnovni učinek cepljenja, ki se preverja med kliničnim testiranjem cepiv proti covid-19. V ta namen se pri kliničnem testiranju cepi nekaj deset tisoč ljudi, ki še niso zboleli za covid-19 – polovico s cepivom in polovico s placebom. Nato se spremlja, koliko udeležencev študije med epidemijo zboli za covid-19 v cepljeni in koliko v necepljeni skupini. Dosedanji rezultati kažejo, da so cepiva visoko zaščitna – v času potekanja študij zelo redko zbolevalo ljudi, ki so dobili cepivo, v nasprotju z ljudmi, ki so dobili placebo. O trajanju zaščite je mogoče govoriti samo v časovnih okvirih študijskega spremljanja. Za zdaj je zanesljivo, da cepiva ščitijo vsaj tri mesece, ker približno toliko časa trajajo študije. S podaljševanjem časa opazovanja bo postalo jasno, koliko je dejansko trajanje zaščite.

Zaščita cepljenega pred prenašanjem okužbe (sterilizacijska imunost) Klinična testiranja cepiv proti covid-19 v protokolih testiranja nimajo preizkusov, s katerimi bi pri cepljenih ljudeh redno preverjali, ali imajo na sluznici infektiven SARS-CoV-2. Zaradi velikih skupin pri kliničnem testiranju in zahtevnih testih, ki preverjajo kužnost (celične kulture, encimsko-immunski testi proti ne-cepilnim antigenom), iz rezultatov kliničnih testiranja ne bomo imeli informacij o tem, če cepljenje razen zbolevanja prepreči tudi kolonizacijo virusa na sluznici in s tem pojav asimptomatskih prenašalcev – oziroma v kakšni meri ob cepljenju nastane tudi sterilizacijska imunost – ko imunski sistem prepreči virusu tudi naselitev sluznice, ne zgolj povzročanja bolezni.

Zaščita s cepivom proizvajalca Pfizer / BioNTech

Figure 2. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Dose 1, Dose 1 All-Available Efficacy Population



Podatki o delovanju cepiva, ki jih je predložil Pfizer komisiji FDA, kažejo, da cepivo že po 10 dneh po prvem cepljenju skoraj zaustavi okužbe pri cepljeni populaciji (modro), medtem ko okužbe pri placebo-skupini strmo naraščajo (rdeče). Več informacij na: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.

Table 13. Primary Efficacy Endpoint –All-Available Efficacy Population

Efficacy Endpoint	BNT162b2	Placebo	Vaccine Efficacy % (95% CI)
	N ^a =21669 Cases n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	N ^a =21686 Cases n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	
First COVID-19 occurrence after Dose 1 – Dose 1	50	275	82.0
After Dose 1 to before Dose 2	4.015 (21314)	3.982 (21258)	(75.6, 86.9) ^f
Dose 2 to 7 days after Dose 2	39	82	52.4 (29.5, 68.4)
≥7 Days after Dose 2	2	21	90.5 (61, 98.9)
	9	172	94.8 (89.8, 97.6)

^a N = number of participants in the specified group.

^b n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.

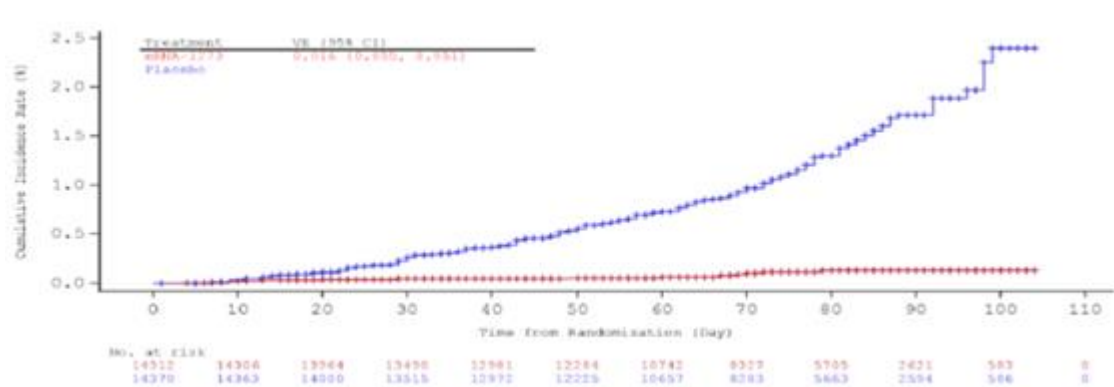
^c Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 or 14 days after Dose 2 to the end of the surveillance period depending on specified endpoint.

^d n2 = Number of participants at risk for the endpoint.

^e Credible interval for VE was calculated using a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for surveillance time.

^f Confidence interval (CI) for VE is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.

Podatki o delovanju cepiva, ki jih je predložil Pfizer komisiji FDA, kažejo, da cepivo omogoča delno zaščito že po prvem odmerku (52 %), nekaj dni po drugem odmerku zraste zaščita na 90.5 % in na 94.8 % sedem dni po drugem odmerku.



Podatki o delovanju cepiva, ki jih je predložil proizvajalec cepiva Moderna komisiji FDA, kažejo, da cepivo že po 10 dneh po prvem cepljenju skoraj zaustavi okužbe pri cepljeni populaciji (rdeče), medtem ko okužbe pri placebo-skupini strmo naraščajo (modro). Več informacij na: <https://www.fda.gov/media/144434/download>.

Zaščita s cepivom proizvajalca Moderna

- 95 % zaščita pri mlajših od 65 let
- 86 % zaščita pri starejših od 65 let
- 80 % zaščita po prvem odmerku
- 100 % zaščita pred težkim potekom covid-19

Table 17. Final Scheduled Efficacy Analysis, Primary Endpoint, COVID-19 Starting 14 Days After the Second Dose per Adjudication Committee Assessments, Per-Protocol Set

Primary Endpoint: COVID-19 (per adjudication committee assessment)	Vaccine Group N=13934 Cases n (%) (Incidence Rate per 1,000 person- years)*	Placebo Group N=13883 Cases n (%) (Incidence Rate per 1,000 person- years)*	Vaccine Efficacy (VE) % (95% CI)**	Met Predefined Success Criterion***
All participants	11 (<0.1) 3.328	185 (1.3) 56.510	94.1% (89.3%, 96.8%)	Yes
18 to <65 years ¹	7/10551 (<0.1) 2.875	156/10521 (1.5) 64.625	95.6%; (90.6%, 97.9%)	NA
65 years and older ²	4/3583 (0.1); 4.595	29/3552 (0.8); 33.728	86.4%; (61.4%, 95.5%)	NA

Več informacij je na voljo na: <https://www.fda.gov/media/144434/download>

Pri večini cepiv je imunski odziv po cepljenju manj učinkovit kot po preboleli bolezi. Kako realno je od cepiva pričakovati, da vzbudi bolj učinkovit imunski odziv kot nastane po preboleli nalezljivi bolezi?

Večina klasičnih cepiv (npr. proti tetanusu, davici, ošpicah, mumpsu, hepatitisu B) vsebuje mrtve (inaktivirane) ali oslABLJENE povzročitelje bolezi, ki jih apliciramo na eno mesto (npr. v mišico) in s tem le v zelo majhnem obsegu posnemamo naravno okužbo (aktivirane so samo lokalne bezgavke, kar je mnogo manj kot pri naravni okužbi). Zato večina klasičnih cepiv vzbudi kratkotrajnejšo in pogosto manj učinkovito zaščito kot nastane po preboleli okužbi – vseeno pa je cepljenje koristno pri boleznih, pri katerih lahko že prva okužba pomeni veliko zdravstveno tveganje – s cepljenjem človeku prihranimo nevarno “izkušnjo” prvega prebolevanja kužne bolezi.

Po obdobju klasičnih cepiv so z boljšim poznavanjem patogeneze okužb začela nastajati inovativna cepiva. Razvoj inovativnih cepiv temelji na odkrivanju podrobnih mehanizmov, s katerimi se nekateri povzročitelji bolezi izogibajo imunskemu sistemu ali z njim manipulirajo, da se lahko dolgotrajno obdržijo v človeku ali istega človeka večkrat zaporedoma okužijo – na primer vsako zimsko sezono. Cilj razvoja sodobnih, inovativnih cepiv je odkrivanje mehanizmov, s katerimi virus zmanipulira imunski sistem z namenom, da cepivo aktivira optimalni imunski odziv.

Primer cepiva, ki omogoča boljšo imunost kot naravna okužba, je cepivo proti HPV. Cepljenje proti HPV ščiti pred sevi človeškega papiloma virusa, ki povzročajo raka materničnega vratu. HPV okuži celice kože in sluznice materničnega vratu, pri tem pa virus ne vstopi v limfo in do področnih bezgavk, zato se ne aktivira protivirusni imunski odziv in ne nastanejo protitelesa, ki bi lahko preprečila okužbo. S cepljenjem proti HPV pa injiciramo virusne beljakovine neposredno v mišico, zato nastane učinkovit imunski odziv, vključno s protitelesi, ki preprečijo okužbo celic materničnega vratu, ki bi jih okužil HPV. Pogoj za uspeh cepljenja pa je, da cepimo prej, preden bi se okužba lahko zgodila (pred začetkom spolnih odnosov). Cepivo proti HPV je primer inovativnega cepiva, ki je nastalo s podrobnim poznavanjem patogeneze virusne okužbe. To omogoči, da cepljenje prepreči virusne mehanizme, s katerimi se virus izogne imunskemu odzivu.

Poznavanje patogeneze nastanka covid-19 je omogočilo konstrukcijo cepiv, ki bodo preprečila virusno manipulacijo z imunskim sistemom tako, da bodo cepiva aktivirala

imunski sistem brez zavor in manipulacij imunskega sistema, ki jih ob okužbi povzroči SARS CoV-2. Virus namreč povzroči programirano suboptimalen imunski odziv – nekateri načini izogibanja imunskemu sistemu so značilni za vse koronavirusne, nekatere pa je SARS-CoV-2 posebej izpopolnil. Eden od takih je sprememba v konstrukciji virusnega proteina bodice S, ki je z njo pridobil dodatno toksično delovanje na celice (zaviranje natrijevih ionskih celičnih kanalov). Zaradi velike količine poškodovanih celic nastane posledično obsežen citokinski odziv, to v bezgavkah povzroči odmiranje limfocitov in zavoro učinkovitega protitelesnega odziva. Pri cepljenju imunski odziv ni okvarjen zaradi bolezni, zato pričakujemo bolj učinkovit imunski odziv. Zaradi večje imunogenosti proteina bodice S v prefuzijski obliki imajo cepiva tudi stabiliziran protein bodice S v prefuzijski konformaciji.

Ali naj se cepijo tudi ljudje, ki so že preboleli covid-19?

Po preboleli bolezni s koronavirusi, ki povzročajo prehladna obolenja, nastane kratkotrajen zaščitni imunski odziv, zato tudi pri prebolelnikih covid-19 težko računamo na dolgotrajno zaščito. Od cepiv proti covid-19 pričakujemo, da bodo izzvalo bolj učinkovit in dolgotrajnejši imunski odziv kot pa se to zgodi s prebolevanjem bolezni covid-19. Predvsem zato, ker cepivo ne bo povzročilo začasne ohromitve imunskega sistema, kot jo programirano povzroči virus, ki si na ta način v svojem gostitelju, človeku, vnaprej pripravi pogoje za okužbo in bivanje v naslednji prehladni sezoni. Iz tega izhaja tudi potreba, da se ljudje, ki so preboleli covid-19, vseeno cepijo. Cepljenje, ki bo za množično uporabo na voljo zlasti v pomladansko-poletnem času, bo najboljša priprava populacije na naslednjo hladno sezono, saj bo zanesljivo ščitilo vsaj pol leta.

Po preboleli okužbi nastanejo protitelesa, ki pa se v telesu obdržijo zelo variabilen čas, od dveh mesecev (pri blagi bolezni) do pol leta in več pri težji obliki bolezni. Med protitelesi so po eni strani taka, ki so zaščitna (nevtralizacijska), in druga, ki to niso. Zato ni varno sklepati na podlagi testiranja protiteles, če je prebolelnik zaščiten pred ponovno boleznijo ali ne – običajni testi ne razlikujejo med zaščitnimi in nezaščitnimi protitelesi, za to so potrebni posebej usmerjeni testi za anti RBD (nevtralizacijska) protitelesa.

Zakaj del okuženih ne zboli ali ima le blago bolezen? Je mogoče za posameznika predvideti, kako bi potekala okužba?

Okužba se običajno začne s pritrditvijo virusa na nosne epitelijske celice, ki imajo pritrditveno mesto za virus (angiotenzin konvertaza 2 (ACE2 - angiotensin-converting enzyme)). Sledi lahko še okužba pljučnih pnevmocitov tipa 2, črevesnih epitelijskih celic in žilnih endotelijskih celic. Za razplet okužbe je zelo pomembno, kakšna količina virusa vdre v celice (pomen nošenja mask!) in v kakšnem stanju je v tistem času protivirusna celična obramba, ki temelji na hitri tvorbi protivirusnega interferona 1. Masovni vdor virusa v celico (če se okužimo z veliko količino virusa, ali imajo celice veliko pritrditvenih mest (ACE2) povzroči zavoro tvorbe interferona 1, saj nekateri virusni proteini (napr. ORF3b, ORF6) zavrejo njegovo tvorbo. V tem primeru se razmnoževanje virusa v celici močno in "brez zavor" pospeši, posledica je hiter razpad celice (piroptoza), ki povzroči močno vnetje v tkivu, hkrati pa se ob tem sprosti veliko novih virusov, ki kužijo sosednje celice. Taka okužba privede nato do težje oblike bolezni – z vročino in splošno prizadetostjo, značilno za covid-

19. Pomen interferona 1 pri zadrževanju okužbe je postal jasen, ko so pri delu bolnikov s težkim potekom bolezni odkrili, da imajo motnjo tvorbe interferona 1.

Za blažji potek bolezni je torej pomembno fiziološko stanje epiteljskih celic (malo pritrditvenih mest ACE2 – npr. otroci; celično presnovno stanje, ki ni ugodno za razmnoževanje virusa, količina virusa, ki vdre v celice (pomen nošenja mask!), morda pa tudi prekuženost s “prehladnimi” koronavirusi iz prejšnje sezone. Nekatere študije so pokazale, da ima vsaj 5 % odraslih in 40 % otrok ohranjene limfocite T, ki so posledica imunskega odziva proti “prehladnim” koronavirusov, vendar delujejo tudi proti SARS-CoV-2.

Opisanih dejavnikov za nastanek težjega poteka bolezni ni mogoče vnaprej testirati ali pa je testiranje tako kompleksno in drago, da je problem mnogo bolj enostavno razrešiti s – cepljenjem.

Po drugi strani pa so znani dejavniki, ki pri bolniku s težjim potekom bolezni pospešijo nastanek kritične, živlensko ogrožujoče bolezni. Gre za dejavnike, ki pomenijo že obstoječe okvare tkiv in organskih sistemov, ki jih bolezensko dogajanje pri covid-19 še dodatno prizadene – zlasti hujše okvare pljuč, ožilja in imunskega sistema (kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, povišan krvni tlak, debelost, koronarna srčna bolezen, cerebrovaskularna bolezen, hepatitis B, rakava bolezen, kronična ledvična bolezen, imunska pomanjkljivost). Pogostost naštetih okvar se močno poveča pri starostnikih, kjer gre neredko tudi za kombinacijo več okvar skupaj, zato so starejše osebe bolj dovzetne za kritični potek bolezni. V starosti nad 70 let, sploh pa v obdobju nad 80 let, je zato smrtnost covid-19 največja.

Kakšen bo režim cepljenja, kdo se bo cepil?

Načrt cepljenja predvideva, da bo cepljenje proti covidu-19 brezplačno in bo ne glede na zdravstveno zavarovanje zagotovljeno vsem, ki se bodo želeli cepiti. Prvo cepivo, pri katerem načrtujejo, da bo dobilo vsa potrebna dovoljenja za promet, je mRNA cepivo podjetja Pfizer, cepljenje bo predvidoma mogoče v prvi polovici januarja 2020. Poleg podjetja Pfizer je pri Evropski agenciji za zdravila (EMA) vložila vlogo za pogojno dovoljenje za promet tudi farmacevtska družba Moderna. Obe cepivi sta po preliminarnih rezultatih zelo imunogeni in visoko zaščitni (95 % učinkovitost zaščite v primerjavi z necepljeno skupino). Po EU bodo najprej cepili v domovih za starejše in zaposlene v zdravstvu.

Vsa klinična preizkušanja se ne izvajajo na nosečnicah in doječih materah. Zato nimamo dovolj podatkov o varnosti pri njih. Vsa cepiva so varna, vseeno pa svetujemo, da se nosečnice ne cepijo. Bodoče matere, ki načrtujejo zanositev, naj načrtujejo, da ne pride do zanositve dva meseca po prejemu zadnjega odmerka. To je sprejeta doktrina. Doječe matere naj se ne bi cepile, razen če gre za drugačno odločitev doječe matere in lečečega zdravnika. Za cepljenje otrok imamo prav tako premalo podatkov, za to je ta trenutek pravilo, da se lahko z novimi cepivi cepijo prebivalci v starosti nad 16 let.

Kakšni so pričakovani in verjetni stranski učinki cepiva mRNA?

Med kliničnim preizkušanjem Pfizerjevega cepiva niso opazili resnih neželenih učinkov. Med blažjimi stranskimi učinki so bile najpogostejše vnetne reakcije na mestu injiciranja, mišična bolečina, utrujenost, glavobol in vročina.

Pri mRNA cepivu so lokalni vnetni učinki po cepljenju blažji kot pri klasičnih cepivih in časovno zamaknjeni, saj se učinkovanje cepiva začne šele nekaj dni kasneje. V mRNA cepivu so molekule mRNK, sintetizirane z biokemijskimi postopki sinteze in do velike stopnje očiščene, brez bioloških primesi, ki jih imajo klasična cepiva. Inertnosti cepilnega pripravka pripomore tudi dejstvo, da je mRNK zaprta v lipidne nanovezikle – posledično ima malo lokalnih vnetnih neželenih učinkov. Največja pomanjkljivost je nepreizkušena – čeprav ni podatkov in znanih imunoloških mehanizmov, ki bi zbujaali pomisleke in skrbi glede morebitnih neželenih učinkov, so pri novih tehnologijah mogoči pojavi, ki jih še ne poznamo.

Zaradi alergijskih reakcij ob cepljenju, opaženih v Veliki Britaniji po cepljenju dveh ljudi z anamnezo anafilaksije, se cepljenje do razjasnitve vzroka za nastanek alergije, odsvetuje pri osebah, ki so kdaj imeli anafilaktično reakcijo in/ali imajo zdravila proti morebitni anafilaktični reakciji. Hkrati se cepljenje odsvetuje ljudem, ki imajo znano alergijo na sestavine cepiva – v poštev pride zlasti alergija na polietilen glikol (PEG), ki je v cepivu del lipidnega nanovezikla.

Dolgoročnejši stranski učinki cepljenja niso znani, ker je za to potreben čas. Nosečnice in otroci niso bili vključeni v klinične faze preizkušanja, zato o tveganjih za nosečnice ne bo znanih rezultatov in zato tudi cepljenje nosečnic ne bo priporočeno.

Kaj naj zdravnik, glede na nepreizkušeno cepivo, svetuje pacientu glede cepljenja?

Za bolezen covid-19 in za cepljenje poznamo kratkoročna tveganja, in ta so nedvomno veliko hujša v primeru bolezni covid-19 kot v primeru cepljenja – velja za vse starosti, izrazito pa seveda za starejše. Kar se dolgoročnih tveganj tiče, pa jih ne poznamo niti po cepljenju niti po bolezni! Vendar pa lahko glede dolgoročnih tveganj prebolevanja covid-19 že zdaj sklepamo, da so zelo verjetna, saj so po preboleli bolniki že zaznane kronične poškodbe srčne mišice, pljuč, ožilja, ČŽS (kapi, epilepsija, Guillain-Barre, motnje spomina). Dolgoročna tveganja cepljenja v nasprotju s tem še niso zaznana, vendar jih zaradi kratkega časa kliničnih študij (3–6 mesecev) ni mogoče izključiti, čeprav glede na sestavo cepiv ni pričakovati odstopanj od dolgoročnih tveganj, ki veljajo za klasična cepiva.

Cepljenje je prostovoljna in individualna odločitev, ki pri vseh cepivih temelji na dejstvu, da je mnogo težje in z več potencialnimi zapleti preboleti nalezljivo bolezen kot pa je tveganje za zaplete po cepljenju, ki so pri sodobnih cepivih izjemno redki. Pri odločanju o cepljenju se ne odločamo za ali proti cepljenju, ampak med cepljenjem in boleznijo, to je zlasti jasno med epidemijo, ki pomeni veliko verjetnost zbolevanja kogarkoli. Covid-19 ne ogroža le starejših prebivalcev in ljudi s kroničnimi zdravstvenimi težavami, od debelosti in diabetesa dalje; številne zdravstvene posledice prebolelega covid-19 se kažejo tudi pri »zdravih« in celo pri otrocih.

Pri starejših sploh ni dvoma – biti skeptičen in čakati, da ljudje umirajo od bolezni, ni dobra izbira. In tudi sicer - covid-19 ne ogroža le starejših in ljudi s kroničnimi zdravstvenimi težavami, od debelosti in diabetesa dalje; številne zdravstvene posledice prebolelega covid-19 se kažejo tudi pri »zdravih« in celo pri otrocih. V praksi je čedalje več povratnikov s posledicami covid-19 in nikomur ne bi svetoval, da izbere raje bolezen kot cepljenje.

Seveda pa bi vsi raje imeli cepivo, ki bi bilo že vsaj dve leti v uporabi, to je namreč »normalen čas« kliničnih študij, ko smo lahko prepričani glede velike večine neželenih učinkov po cepljenju. A velika večina neželenih učinkov po cepljenju se pojavi v prvih mesecih po cepljenju, in pri cepivih z mRNK glede neželenih učinkov ni bilo nepričakovanih – bolečina na mestu cepljenja, pojav zmerne vročine in glavobola so znaki, da cepivo deluje na imunski sistem. V primerjavi s potekom covid-19 so to zelo blage težave in zato ocenjena korist cepljenja bistveno presega tveganje prebolevanja covid-19.

Kakšna je verjetnost nastanka avtoimunskih bolezni po uporabi mRNK cepiv?

V javnosti se pojavljajo bojazni, da bi lahko s cepljenjem proti covid-19 povzročili avtoimunske bolezni mišic na mestu cepljenja, ker bodo naše lastne celice izdelovale virusne proteine in bi jih posledično napadle imunske celice. Ta pojav (nekroza na mestu cepljenja) se v resnici ne dogaja, mišične celice na mestu cepljenja niso napadene s strani imunskih celic.

Pojavljajo se tudi bojazni, da bi cepljenje sprožilo navzkrižno avtoimunske reakcije, kot jo v izjemno redkih primerih poznamo kot avtoimunske reakcije po cepljenju proti gripi – ko nastanejo avtoprotitelesa proti nevronom (sindrom Guillain–Barré). Navzkrižna avtoimunske reakcije po cepljenju skoraj vedno nastanejo proti našim molekulam, ki so imunskemu sistemu normalno skrite – na primer v možganih (hematoencefalna bariera). Za molekule, s katerimi je imunski sistem vsakdanje soočen, pa je imunski sistem tolerant in tega cepljenje ne more spremeniti. Navzkrižne avtoimunske reakcije značilno nastajajo samo proti človeškim proteinom, ki so normalno "skriti" pred imunskim sistemom, na primer v centralnem živčevju. V tem primeru lahko nek patološki vnetni proces omogoči imunskemu sistemu, da navzkrižno prepozna lastne proteine in povzroči avtoimunske reakcije.

mRNK cepiva so v nasprotju s klasičnimi cepivi manj vnetna, imajo manj primesi, ki povzročijo vnetje in zato je manj verjetno, da bi povzročila nastanek avtoimunskih navzkrižnih reakcij. Ker se cepi samo protein S, bi morale biti navzkrižne reakcije na človeški protein, ki bi bili indentični protein S, in bi hkrati bili skriti pred imunskim sistemom.

Ali se lahko cepijo bolniki s kroničnimi vnetnimi boleznimi in alergiki?

Pri kliničnem testiranju za Pfizerjevo cepivo je bilo udeleženo veliko preiskovancev, ki so imeli kronične bolezni (40 %) in cepljenje ni vplivalo na potek njihove bolezni. Bolnikom s kroničnimi boleznimi, kot so ulcerozni kolitis, kronovna bolezen, luskavica, revmatoidni artritis, svetujemo, da se cepijo z mRNA cepivi, ki so zanje varna. Pri bolnikih z resnimi

avtoimunskimi boleznimi so prav tako varnejše nove tehnologije, cepljenje pa svetujejo po pogovoru z zdravnikom.

Zaradi alergijskih reakcij ob cepljenju s cepivom proizvajalca Pfizer/BioNTech, opaženih v Veliki Britaniji po cepljenju dveh ljudi z anamnezo anafilaksije, se cepljenje do razjasnitve vzroka za nastanek alergije, odsvetuje pri osebah, ki so kdaj imele anafilaktično reakcijo. Hkrati se cepljenje odsvetuje ljudem, ki imajo znano alergijo na sestavine cepiva – v poštev pride zlasti alergija na polietilen glikol (PEG), ki je v cepivu del lipidnega nanovezikla pri cepivu proizvajalca Pfizer/BioNTech, ne pa v cepivu proizvajalca Moderna.

Pri ljudeh, ki jemljejo imunosupresivna zdravila, ki zmanjšajo delovanje imunskega sistema, bo verjetno učinkovitost cepljenja nekoliko manjša. Lahko se cepijo, vendar učinkovitost ne bo tako visoka.

Ali se lahko cepijo bolniki z rakom?

Odgovarjata: Tanja Cufar, Profesor onkologije, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani in Lea Knez, Docent biofarmacije in farmakokinetike ; Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

V Sloveniji danes živi več kot 81.000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli za rakom (prevalenca; www.slora.si). Številni bolniki in tudi njihovi zdravniki, se danes sprašujejo, ali imamo podatke o učinkovitosti in varnosti novega mRNK COVID-19 cepiva pri bolnikih z rakom.

Glede na razpoložljivo literaturo (registracijska raziskava cepiva BNT162b2 Polacka in sodelavcev, NEJM 2020) je mRNK cepivo učinkovito in varno pri rakavih bolnikih, ki niso na aktivnem proti-rakavem zdravljenju. Večinoma gre v tem primeru za preživele od raka. Takšni bolniki so bili namreč vključeni v raziskave, pri njih ni bilo zaznati nobenih posebnih zapletov in se jim cepljenje priporoča.

Glede rakavih bolnikov, ki prejemajo proti-rakavo zdravljenje, tako sistemska zdravila ali obsevanje, pa literaturnih podatkov ni. Takšni bolniki niso bili vključeni v klinično preizkušanje novega mRNK cepiva. Glede na empirično znanje ni pričakovati drugačne učinkovitosti ali varnosti cepiva pri rakavih bolnikih na hormonskem, tarčnem zdravljenju ali obsevanju v primerjavi z drugimi kroničnimi bolniki. Zato se tem bolnikom cepljenje načeloma priporoča.

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno kemoterapijo ali imunoterapijo pa obstaja predvsem vprašanje učinkovitosti in tudi varnosti cepiva. Pri teh bolnikih je potrebna skrbna individualna presoja o smiselnosti cepljenja, upoštevajoč vrsto kemoterapije ali imunoterapije, kot tudi splošno stanje bolnika. Takšni so bili tudi zaključki okrogle mize o cepljenju pri raku, ki jo je organiziralo največje svetovno onkološko združenje ASCO (posnetek je dostopen na www.asco.org).

Načeloma se torej cepljenje priporoča rakavim bolnikom, ki niso na aktivnem zdravljenju raka. Pri bolnikih na aktivnem zdravljenju, zlasti s kemoterapijo ali imunoterapijo, pa je potrebna individualna presoja. Ker rakavi bolniki na aktivnem zdravljenju niso bili vključeni v klinično preizkušanje novega cepiva, je izrednega pomena poleg beleženje in javljanje neželenih učinkov cepljenja v farmakovigilančne zbirke tudi poglobljeno spremljanje izidov cepljenja pri rakavih bolnikih. Za pridobitev zanesljivih podatkov o

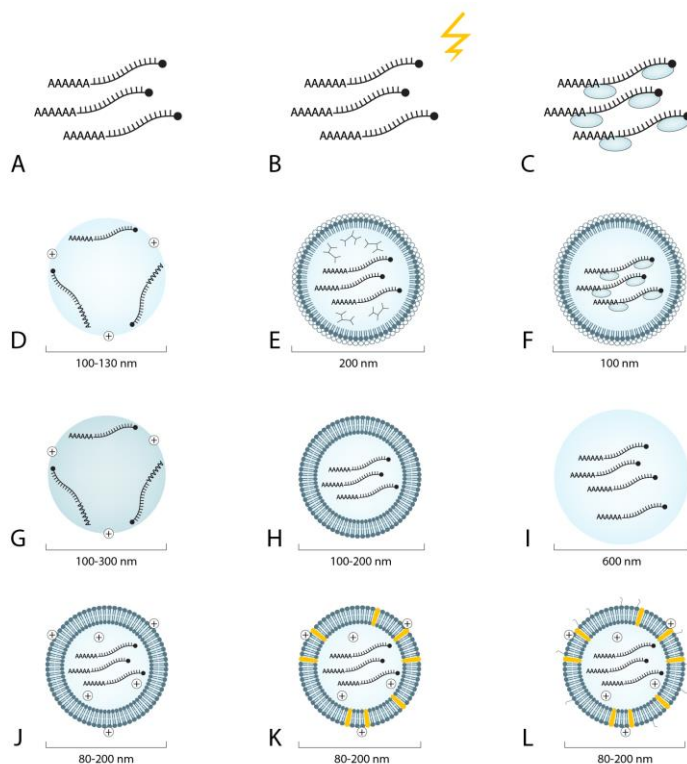
učinkovitosti in varnosti tako mRNA kot drugih cepiv proti COVID-19 pri rakavih bolnikih pa bodo potrebne prospektivne raziskave, opravljene pri rakavih bolnikih.

Kakšna je distribucija in aplikacija cepiv?

Cepivo Moderne bo pripravljeno za uporabo, Pfizerjevo cepivo bo prišlo v koncentratu, ki ga bo treba razredčiti s fiziološko raztopino. Cepivi se razlikujeta tudi po načinu hranjenja. Cepivo Moderne je stabilno do 30 dni pri hranjenju v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C, pri transportu in shranjevanju do pol leta pa mora biti na minus 20 °C. Cepivo Pfizerja je stabilno pol leta na temperaturi minus 70 °C oziroma pet dni na hladnem pri temperaturi 2–8 °C. Obe cepivi bosta polnjeni v vialah, v katerih bo več odmerkov.

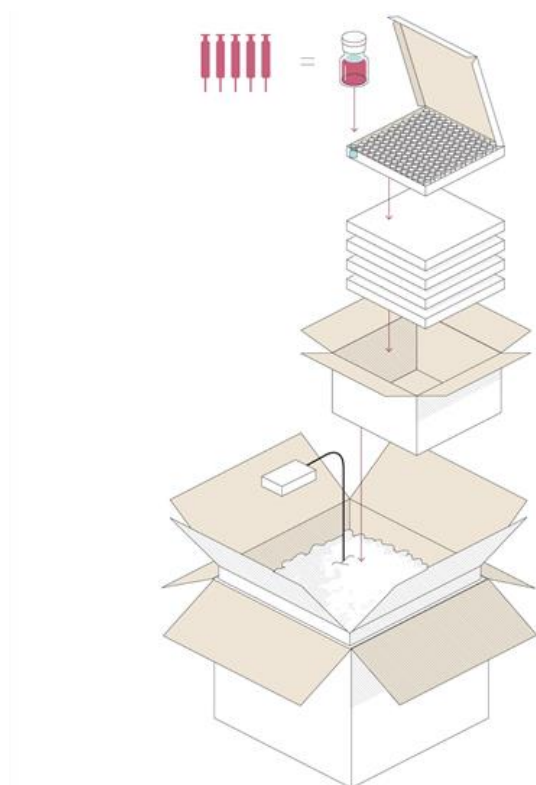
Cepiva AstraZenece ni treba shranjevati v posebnih zamrzovalnikih in bodo na voljo na začetku prihodnjega leta. Večina cepiv na tej stopnji zahteva dva odmerka, da bi bila maksimalno učinkovita. Cepivi Pfizer/BioNTech v razmiku 21 dni, Modernino 28 dni, med prvim in drugim odmerkom AstraZeneckovega cepiva bo treba počakati mesec dni. Oba odmerka morata biti iz istega cepiva.

Moderna in Pfizer imata identično RNA-molekulo, razlika pa je v maščobnem ovoju, ki omogoča stabilnost in penetracijo informacijske RNA v človeško celico, ki začne izdelovati virusni protein. Ta gre iz celice in nastanejo protitelesa. Pfizer bo moral ponoviti del kliničnih študij.



Tehnologija oblikovanja nanoveziklov in stabilizacije mRNK. A- gola mRNK; B- elektroporacija; C-protamin; D-kationska nanoemulzija; E-modificirani dendrimerni

nanodelci; F-liposomi s protaminsko zaščitano mRNK; G-kationski polimer; H-liposom s kationskim polimeron; I-polisaharidni delci; J-kationski lipidni nanovezikli; K-holesterolni nanovezikli s kationskimi lipidi; L-nanovezikli s kationskimi lipidi, holesterolom in PEG
Ilustracija Manca Krošelj.



Zabojniki za cepivo Pfizer. Cepivo do veletrgovca prispe v zabojnikih s 25 kg suhega ledu, temperatura se spremlja kontinuirano, s satelitskim prenosom podatkov. Zabojnik vsebuje do 5 kaset s 195 vialami (5 odmerkov v viali). Kasete je minimalna enota, ki jo lahko prejme cepilni center (veletrgovca kasete ne sme odpirati). Cepivo je stabilno pol leta na temperaturi minus 70 °C in pet dni na hladnem pri temperaturi 2–8 °C. Po dodatku fiziološke raztopine je cepivo potrebno uporabiti v 6 urah, shranjeno na 2 °C do 30 °C.

Pogoji hranjenja za cepivo Moderna COVID-19

Cepivo se dobavi zamrznjeno med -15 °C do -25 °C v stekleničkah z 10 pripravljenimi odmerki. Zaprte stekleničke so lahko 30 dni na temp 2–8°C in 12 ur na sobni temperaturi. Po odprtju morajo biti porabljene v 6 urah.

Sestavine cepiva: Sterilna suspenzija za intramuskularno injiciranje, brez konzervansov, zamrznjena. Vsebuje modificirano 100 µg mRNK, ki kodira stabilizirano, prefuzijsko obliko proteina bodice S SARS-CoV-2. Cepivo vsebuje še lipide, ki sestavljajo lipidne nanovezikle: (SM-102, 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoksipolietilen glikol-2000 [PEG2000-DMG], holesterol, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoholin [DSPC]), trometamin, acetat in sukroza. Več na: <https://www.fda.gov/media/144434/download>.

Primerjava lastnosti cepiv BioNTech/Pfizer, Moderna in AstraZeneca/Oxford university

	BioNTech/ Pfizer NEMČIJA/ZDA	Moderna ZDA	AstraZeneca/ Oxford university VELIKA BRITANIJA
TIP CEPIVA	mRNA	mRNA	Vektorsko cepivo
FARMACEVTSKA OBLIKA	Koncentrat za pripravo raztopine za injiciranje (pred uporabo se koncentrat razredči s fiziološko raztopino)	Raztopina za injiciranje (cepivo je pripravljeno za uporabo)	
ZDRAVILNA UČINKOVINA	En odmerek vsebuje 30 µg mRNA	En odmerek vsebuje 100 µg mRNA	
ADJUVANS	NE	NE	
KONZERVANS	NE	NE	
UČINKOVITOST	95 %	95%	
ŠT. ODMERKOV	2 Shema: 0, 21 dni	2 Shema: 0, 1 mesec	2
ODMEREK	0,3 ml	0,5 ml	
NAČIN APLIKACIJE	IM	IM	
PRIMARNO PAKIRANJE	Viala Po pripravi je v viali 5 odmerkov.	Viala Viala vsebuje 10 odmerkov.	
SEKUNDARNO PAKIRANJE	Škatla s 195 vialami (975 odmerkov)	Škatla z 10 vialami (100 odmerkov)	
SHRANJEVANJE – 6 mes.	- 80 °C do – 60 °C	- 25 °C do – 15 °C	2 °C do 8 °C
SHRANJEVANJE (2 °C do 8 °C)	5 dni	30 dni	6 mesecev

Koliko časa bo cepljenje delovalo zaščitno?

O trajanju zaščite je mogoče govoriti samo v časovnih okvirih študijskega spremljanja. Za zdaj je zanesljivo, da cepiva ščitijo vsaj tri mesece, a kmalu bo to verjetno mogoče trditi za pol leta, ko bodo prišli dodatni podatki. S podaljševanjem časa opazovanja bo postalo jasno, kolikšno je dejansko trajanje zaščite.

Kako je s cepljenjem rakavih bolnikov?

Odgovor pripravili: prof. dr. Tanja Cufer, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, in doc. dr. Lea Knez, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Glede na razpoložljivo literaturo (registracijska raziskava cepiva BNT162b2 Polacka in sodelavcev, NEJM 2020) je mRNA cepivo učinkovito in varno pri rakavih bolnikih, ki niso na aktivnem proti-rakavem zdravljenju. Večinoma gre v tem primeru za preživele od raka. Takšni bolniki so bili namreč vključeni v raziskave, pri njih ni bilo zaznani nobenih posebnih zapletov in se jim cepljenje priporoča.

Glede rakavih bolnikov, ki prejemajo proti-rakavo zdravljenje, tako sistemska zdravila ali obsevanje, pa literaturnih podatkov ni. Takšni bolniki niso bili vključeni v klinično preizkušanje novega mRNA cepiva. Glede na empirično znanje ni pričakovati drugačne učinkovitosti ali varnosti cepiva pri rakavih bolnikih na hormonskem, tarčnem zdravljenju ali obsevanju v primerjavi z drugimi kroničnimi bolniki. Zato se tem bolnikom cepljenje načeloma priporoča.

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno kemoterapijo ali imunoterapijo pa obstaja predvsem vprašanje učinkovitosti in tudi varnosti cepiva. Pri teh bolnikih je potrebna skrbna individualna presoja o smiselnosti cepljenja, upoštevajoč vrsto kemoterapije ali imunoterapije, kot tudi splošno stanje bolnika. Takšni so bili tudi zaključki okrogle mize o cepljenju pri raku, ki jo je organiziralo največje svetovno onkološko združenje ASCO (posnetek je dostopen na www.asco.org).

Načeloma se torej cepljenje priporoča rakavim bolnikom, ki niso na aktivnem zdravljenju raka. Pri bolnikih na aktivnem zdravljenju, zlasti s kemoterapijo ali imunoterapijo, pa je potrebna individualna presoja. Ker rakavi bolniki na aktivnem zdravljenju niso bili vključeni v klinično preizkušanje novega cepiva, je izrednega pomena poleg beleženje in javljanje neželenih učinkov cepljenja v farmakovigilančne zbirke tudi poglobljeno spremljanje izidov cepljenja pri rakavih bolnikih. Za pridobitev zanesljivih podatkov o učinkovitosti in varnosti tako mRNA kot drugih cepiv proti COVID-19 pri rakavih bolnikih pa bodo potrebne prospektivne raziskave, opravljene pri rakavih bolnikih.