

"Amit a COVID-19 oltóanyagokról tudni kell" - online továbbképzés a PTE GYTK Gyógyszerészi Biotechnológiai Intézet szervezésében (2021. január 21.)



Gyakran ismételt kérdések és válaszai



2021. január 21-én került megrendezésre a COVID-19 elleni oltóanyagokról szóló online előadássorozat, amely szabadon választható szakmai továbbképzésként nagyszámú hallgatóságot vonzott. A 628 előzetesen regisztrált résztvevő közel háromnegyede képviselte a gyógyszerész szakmát. A 10 kreditpontot adó képzés zárótesztjét 385-en töltötték ki sikeres eredménnyel. Az alábbi résztvevői kérdések az előadások alatt és utána érkeztek online.

Kérdés: *Ha valaki átesett a COVID-19 betegségen, mennyi idő elteltével javasolt az oltás beadása?*

Válasz: Ha valaki átesik a SARS-CoV-2 fertőzésen, akkor legkorábban 6 hónappal a fertőzésből való felgyógyulás után javasolt a koronavírus-vakcina beadása. Amennyiben az első oltást követően alakul ki fertőzés, tünetmentes esetben 10 nap elteltével, tünetes esetben a teljes gyógyulást követően kerül beadásra a második oltás.

Kérdés: *Az eddigi ismeretek alapján milyen időtartamú tartós védetség várható a koronavírus-vakcináktól általában?*

Válasz: A rekombináns nem-replikálódó adenovírus vektor alapú vakcinák a korábbi tapasztalatok szerint minimum egy év védetséget adnak. Az mRNA vakcinák esetében jelenleg nem ismert pontosan, hogy mennyi ideig tart a védetség, de előreláthatólag minimum fél évig a 2. oltástól számítva.

Kérdés: *Mi a helyzet autoimmun betegségben szenvedőkkel? Ők megkaphatják a vakcinát?*

Válasz: Immunológiai betegség esetén, még ha az immunrendszer működése gyengébb is (pl. immunszuppresszió esetében), alkalmazható minden jelenleg Magyarországon jóváhagyott oltás, mivel egyik sem tartalmaz élő vagy gyengített kórokozót.

Kérdés: *A Sinopharm vakcinája inaktivált teljes vírus alapú, a kommunikáció szerint mégis többet tudnak belőle gyártani, mint az eddigi modernekből. Ez hogyan lehetséges? Illetve ennek az engedélyezése mennyivel vehet több időt igénybe, mint a többié?*

Válasz: Kínából indult a betegség, ott korábban indult a fejlesztés is. A gyártó-kapacitást is nagy erővel bővítik, így gyorsabban jutottak az oltóanyag klinikai vizsgálati fázisába. Az engedélyezés nem az elkészítés módjától, hanem a klinikai eredményektől, védetség kialakulásától, mellékhatások súlyosságától és gyakoriságától is függ. Ellentétben a többi (Pfizer, Moderna, stb) oltóanyag adataitól, a Sinopharm-é nem publikus, ezért erről sajnos több információ nem áll rendelkezésünkre, viszont az OGYÉI számára megküldésre került. Tanulmányozása után az OGYÉI döntött és az engedélyt megadta.

Kérdés: *Van különbség idős betegeknél (80 év felett) a mellékhatás profilban, mellékhatások előfordulásában?*

Válasz: Idős korban az immunrendszer öregedése miatt a vakcinák általában (nem csak koronavírus esetében) veszíthetnek hatékonyságukból. A mellékhatás-profil viszont jellemzően nem változik az idős korral.

Kérdés: *Milyen más gyógyszereknél használták korábban az mRNA vakcinák platformját?*

Válasz: Fejlesztések mRNA vakcina platform alapon már a Zika vírus, HIV, Toxoplasma, stb ellen is készültek. Az mRNA alapú oltóanyagok leginkább a formulálásban különböznek. Továbbá különbség van az RNS szekvenciájában, mely függ a kórokozóból kiválasztott, az immunrendszer számára jól felismerhető fehérjétől.

Kérdés: *Miért van az mRNA típusú oltóanyagnál hatóanyag-mennyiség különbség? (30, 100 ug)*

Válasz: Az egyes gyártók eltérő formuláció mellett eltérő mRNA dózissal is dolgoznak. A 30-100 ug mRNA a klinikai vizsgálatok során egyaránt közepes dózissal minősült, nincs közöttük nagyságrendi különbség.

Kérdés: *Arról tudhatunk-e valami közelebbit, hogy az EMA miért nem eleve 6 adagосként engedélyezte a Pfizer vakcináját? Hiszen az $5 \times 0,3 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$ tényével nyilván eleve tisztában voltak.*

Válasz: Ennek az oka a különböző oltópontokon a különböző holtterű fecskendők és tűk használata, valamint a 0,3 ml vakcina felszívási technológiájából eredő veszteség. A Pfizer a legrosszabb esettel számolt. A legnagyobb holtterű fecskendők és tűk vesztesége akár 100 ul is lehet. Az ampulla hígítás utáni induló térfogata 2250 ul, majd ebből kivesszünk $5 \times 0,3 \text{ ml}$ -t, azaz 1500 ul-t és levonjuk belőle a dózisonkénti 100 ul holtteret (összesen 500 ul-t), akkor a hatodik dózissal a 300 ul (0,3 ml) helyett csak 250 ul maradna. Így a túltöltés ellenére is csak 5 dózist lehet kivenni. Mivel azonban a legtöbb helyen kis holtterű eszközöket alkalmaznak, a végére akár 735 ul vakcina is maradhat, amelyből bőven kivethető még 300 ul. Egy felelős gyártó azonban nem az optimális, hanem a "legrosszabb" esettel számol, ezért került először csak 5 dózis az alkalmazási előíratba.

Kérdés: *Milyen gyakori a plazmaterápia alkalmazása COVID-19 betegség esetében?*

Válasz: A plazmaterápia hatékony, passzív immunitáson alapuló kezelési módszer. Széles körű használatát sajnos korlátozza, hogy a COVID-19 fertőzésből felgyógyultak csak kis hányada termel kellő mennyiségű és minőségű ellenanyagot. A kezelést ezért jelenleg csak kis betegszám mellett tudják elvégezni. Elsősorban a nagyon súlyos állapotban lévő betegek esetében tudják alkalmazni. A plazmaterápiát igénylő betegek, illetve a passzív immunizálást igénylők részére készítette az Eli-Lilly Co. bamlanivimab elnevezésű monoklonális ellenanyagát, amely kiváltja a plazmaterápia szükségességét és eddig vizsgálatok szerint 70%-kal tudja csökkenteni a betegség súlyosságát.

Kérdés: *Okozhat a COVID-19 betegség központi idegrendszeri, neurológiai esetleg személyiségbeli változásokat?*

Válasz: Sajnos, az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy a betegek addig kedves, jó indulatú személyisége a felgyógyulást követően negatív irányban változhat. Ebbe még a direkt agresszivitás is beletartozik, de a gorombaság, érdektelenség a szeretteikkel, avagy a jó szándékú és segítőkész egészségügyi személyzettel is dokumentált. Ennek pontos okai jelenleg ismeretlenek. Aki hirtelen változást tapasztal COVID-19-ből való felgyógyulást követően ismerőseinél, szeretteinél, ennek lehet oka a fertőzés. Hogy ez a személyiség változás átmeneti, avagy maradandó, erre még semmilyen adat nem áll rendelkezésre.

Kérdés: *Mi történik a helper T-sejtek tekintetében éles SARS-CoV2 vírusfertőzés és a COVID-19 elleni vakcináció tekintetében? Van-e különbség a kettő között, és ha igen, mi az?*

Válasz: Mind a SARS-CoV-2 fertőzés, mind az oltóanyag stimulálja a T-sejteket, azon belül a T-helper sejteket is. A természetes fertőzés esetében sajnos a vírusfertőzés (mint ahogy ez gyakori más vírusoknál is) átmeneti immun-szuppressziót okozhat. Ez nem kedvez a hosszú távú memória kialakulásának. Oltás esetében nincs immunszuppresszió, van viszont ismételt oltás. Mindkettő a tartós védelem kialakulásának kedvez oltás esetében, szemben a természetes fertőzést kísérő állapottal.

Kérdés: *Többször elhangzott, hogy a rekombináns vírus alapú oltóanyagok előállításának bizonyos fázisában humán sejtvonalat használnak. Ez pontosan milyen sejteket jelent?*

Válasz: A nem-replikálódó vírus vektor alapú oltóanyagok előállításához többféle sejtvonal is használható, ezek közül leggyakrabban a HEK293 (humán embrionális vese eredetű sejtvonal) illetve a PER.C6 (humán embrionális retina eredetű sejtvonal) sejtvonalakat alkalmazzák.

Kérdés: *Hogyan, miként mérik hogy a mesterségesen hozzáadott EI fehérjét tartalmazó sejt kultúra maradéktalanul eltávolították a tisztítás során? Maradhat-e sejt kultúra a frakcióban, ha igen annak lehet-e következménye a vakcinában?*

Válasz: A vírusvektor és rekombináns fehérje alegység típusú vakcinák készítésénél az esetleges kontamináció kimutatása, mennyiségi meghatározása érzékeny módszerekkel történik. A sejtvonal-eredetű DNS mennyiségi vizsgálatára elsősorban qPCR-t alkalmaznak; a fehérjeszennyeződés mértékét ELISA módszerrel mérik, de más módszerek is rendelkezésre állnak. A kész vakcinában 10 ng/dózisnál kevesebb, 200bp körüli, illetve annál kisebb DNS fragmentumok jelenléte megengedett, a reziduális fehérje esetén a határérték megállapítása esetfüggő, általában 1-100 ppm között lehet. Ezeket a mennyiségeket a gyártási folyamat validálása során szigorúan ellenőrzik. Élő sejt nem marad a vakcinában, a sejtek lízisét követően, még a tisztítási lépések előtt a sejtlizátumot DNS-bontó enzimekkel (endonukleázokkal) kezelik, így kisméretű, biológiailag inaktív DNS darabok keletkeznek, melyek a tisztítás során eltávolításra kerülnek.

Kérdés: *Hogyan lehetséges, hogy ennyire rövid idő alatt engedélyezésre kerültek az oltóanyagok, noha korábban ennél sokkal hosszabb időre volt szükség?*

Válasz: A rövid engedélyezési eljárások több tényezőre vezethetők vissza. Az egyik, hogy az oltóanyagok előállítására használt platformok már régóta használatosak és biztonságosnak bizonyultak. Az állatkísérleteket és klinikai vizsgálatokat minden esetben itt is elvégezték, és erre az engedélyeket gyorsabban megkapták, mint más betegségek esetében. Ennek egyik oka, hogy milliók fertőződnek meg világszerte, illetve halnak meg a fertőzés következtében. Továbbá, hogy egyre jobban látszik, hogy a COVID-19 fertőzés nem minden esetben tekinthető megszűntnek, amikor valaki már nem pozitív a vírusra. Sokan szenvednek „hosszú covid”-ban, amely számos szervre kiterjed. A fertőzés csökkentése és betegség terjedésének megállítása érdekében a megelőzés hatékonyabbnak látszik, amiért a szokásos és sok esetben egyszerűen csak bürokratikus lassúság nem volt elfogadható pl. az USA vagy az EU tagállamok számára.