

Tisztelt Kolléga Úrhölgyek és Urak!

A mindennapi életünkben tapasztaljuk, hogy a COVID-19 járvány elleni védekezéssel – különös tekintettel a kézzel fogható közelségbe került tömeges vakcinációval – összefüggésben milyen sok tévhit, ál-, vagy féltudományos információ terjed, akár állatorvos kollégáink között is.

Erre figyelemmel a Magyar Állatorvosi Kamara nevében felkértem köz- és elismert állatorvos tudósainkat, Fodor László, Rusvai Miklós és Varga János professzor urakat arra, hogy készítsenek egy olyan közérthető és naprakész szakmai ismereteket nyújtó összefoglalást, amely segíti ebben a témában a magyar állatorvosok eligazodását.

Kiemelten köszönök Professzor Urak fáradozását, az összefoglaló tanulmányozására hívom az állatorvos kollégáinkat.

Budapest, 2021. január 12.

Gönczi Gábor
elnök
Magyar Állatorvosi Kamara

Vakcinázás és COVID-19

Dr. Varga János

állatorvos, egyetemi tanár, PhD, D.Sc., az MTA rendes tagja (varga.janos@univet.hu)

Dr. Rusvai Miklós

állatorvos, egyetemi tanár, PhD, D.Sc. (rusvai.miklos@univet.hu)

Dr. Fodor László

állatorvos, egyetemi tanár, CSc. (fodor.laszlo@univet.hu)

Állatorvostudományi Egyetem, Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék
1143 Budapest, Hungária Krt. 23-25.

Az elmúlt év elején hazánkban is megjelent egy új koronavírus, a SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) és az általa okozott COVID-19 betegség. A kórokozó rövid időn belül szétterjedt a világban, pandémia alakult ki, eddig 88.933.048 esetet igazoltak, amelyek közül 1.914.595 végződött a beteg halálával (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html> 2021.01.09.). A betegséggel kapcsolatos ismereteket több, a hazai állatorvosi sajtóban megjelent cikk összefoglalta (Balka és mtsai. 2020a; 2020b; 2020c; Varga és mtsai. 2020).

Az állatorvos munkája folyamán számos emberrel érintkezik naponta, és a munka jellege miatt a fertőzést megelőző intézkedéseket is sokszor csak korlátozottan lehet betartani, így az állatorvosok fokozott fertőzési veszélynek vannak kitéve. Ugyanakkor a közvélemény érdeklődése is megjelenik a mindennapi állatorvosi gyakorlatban. Az állatorvossal kapcsolatba kerülő emberek, állattulajdonosok, állatgondozók gyakran kérdezik meg az állatorvost a COVID-19 megelőzését célzó intézkedésekről, a SARS-CoV-2-vak-

cinák hatásáról, kockázatáról, így e kérdésben az állatorvosnak fontos véleményformáló szerepe lehet. Bár a SARS-CoV-2-vel és a COVID-19-cel kapcsolatos ismereteink az új és új adatok napvilágra kerülésével folyamatosan változnak, célszerűnek éreztük a megelőzés és a védekezés lehetőségeinek áttekintését.

A fertőző betegségek megelőzése – mind az emberek, mind az állatok esetében – több pilléren nyugszik. A fertőződés megelőzését számos általános járványvédelmi intézkedés szolgálja. Az állatok izolált tartása, a zárlati intézkedések, a korcsoportok és a különféle állatfajok elkülönítése, a személy- és járműforgalom korlátozása, az „all-in-all-out” elv követése, a rágcsálók és az izeltlábúak irtása fontos a védekezésben. A fakultatív patogén kórokozók által okozott betegségek a hajlamosító tényezők kiküszöbölésével elkerülhetők, és a fertőző betegségek elleni védelem kiemelten fontos módja a specifikus védekezés, amikor vakcinák, ritkábban hiperimmun savó alkalmazásával biztosítjuk az állatok védelmét.

A COVID-19 megelőzésénél is hasonló elveket követ a humán közegészségügy-járványügy. A személyes találkozások számának csökkentése, a tömeges rendezvények vagy találkozási alkalmak korlátozása, a létszámkorlátozások, a kijárási korlátozás, az orrot és szájat eltakaró maszk kötelező viseletének előírása, a rendszeres kézmosás, kézfertőtlenítés és a távolságtartás a fertőzés és fertőződés kockázatának csökkentését célozza. E nem specifikus megelőzési módszerek mellett már a tavaszi járványhullám idején megjelent a betegségen átesett egyénektől gyűjtött savó alkalmazásának igénye, ilyen savót azonban korlátozott mennyisége miatt megelőzésre nem, csak gyógykezelésre alkalmaztak.

A COVID-19 megelőzésében új korszakot nyitott a vakcinák megjelenése. A COVID-19 elleni vakcinák fejlesztése példátlan gyorsasággal és egyedülálló nemzetközi összefogással szinte a betegség megjelenésének pillanatában elindult. Sikerült gyorsan meghatározni a vírusgenom nukleotidsorrendjét, a védekezésben kulcsszerepet betöltő felületi tüskefehérjét (S-glükoprotein) és ennek genetikai kódját. A vakcinafejlesztés több irányban indult el, így egyes gyártók a vírust szövettenyészetben elszaporítva, majd inaktíválva hagyományos vakcinát állítottak elő, amely a teljes vírust tartalmazza adjuválo szerekekkel. Mások a védelemben szereplő tüskefehérjét tartalmazó alegységvakcinát fejlesztenek, amely az elszaporított vírustól kivont vagy szintetikus úton előállított S-glükoproteint tartalmazza adjuválo anyaggal. Az újgenerációs vakcinák közé tartoznak a vektorvakcinák, ahol az S-glükoproteint kódoló RNS-t vagy az RNS-t komplementer DNS-re átfordítva valamilyen hordozóvírusba vitték be, amely az oltott egyén sejtjeibe bejutva a sejttel termelteti a SARS-CoV-2 elleni védelemben szereplő S-glükoproteint. Az újgenerációs vakcinák legújabb nemzedékeként az S-glükoproteint kódoló módosított („modified”) messenger-RNS-t tartalmazó mRNS vakcinák kerültek kifejlesztésre. A teljes vírust tartalmazó hagyományos SARS-CoV-2-vakcinák esetében a vakcinában lévő vírus felületén van a védelemért felelős S-glükoprotein antigén, az alegységvakcina esetén a tiszta antigént használják fel a vakcina gyártása során, a vektorvakcinák pedig a vektorvírus genomjába illetve hordozzák a SARS-CoV-2 antigénjét kódoló gént. A vakcinázott ember vagy állat immunrendszere ezzel szemben alakít ki a gazdaszervezet védelmét jelentő immunválaszt. Az mRNS vakcinák esetében a védett mRNS a gazdaszervezet sejtjeibe bejut, az mRNS-ről a gazdaszervezet elkészíti a SARS-CoV-2 S-glükoproteinjét, amellyel szemben kialakul a gazdaszervezet immunválasza, a gazdaszervezettel védetté válik.

A nukleinsav-vakcináknak nagy előnye, hogy az immunogén fehérjék sejtben belül szintetizálódnak, és mind humorális, mind celluláris immunválaszt is indukálnak. A vakcinával bevitt mRNS a gazdaszervezet sejtjeinek normál anyagcseréje során keletkező mRNS molekulákhoz hasonlóan lebontásra kerül. A különböző vakcinatípusokat részletesen ismertetik Soós és mtsai. (2020), de lényegi vonásaikat a mellékelt, következő oldalon látható *táblázat* foglalja össze.

A vakcinák fejlesztése és törzskönyvezése szigorú szabályok szerint történik. Egy új vakcinajelölt esetén a preklinikai fázisban állatkísérletekben vizsgálják a vakcina ártalmatlanságát és immunológiai hatását, majd ezek kedvező eredménye esetén a klinikai 1-es fázisban néhány egészséges önkéntes embert oltva igazolni kell a vakcina ártalmatlanságát. A klinikai vizsgálatok második fázisában 100-200 egészséges önkéntest oltanak, és laboratóriumi vizsgálatokkal igazolják, hogy a vakcina megfelelő immunválaszt vált ki, meghatározzák a hatékony adagot, és megfigyelik az esetleges mellékhatásokat. A klinikai harmadik fázisban több ezer vagy néhány tízezer főből álló kísérleti csoport egyik felét a kísérleti vakcinával, a másik felét pedig antigént nem tartalmazó placebo vakcinával oltják, és azt értékelik, hogy járványkörülmények között a vakcinázott csoportban mennyivel ritkábban fordult elő a betegség, mint a vakcinázatlan (placeboval oltott) csoportban. Ilyenkor az adott ország hatósága vészhelyzeti felhasználásra (EUA = Emergency Use Application) engedélyezi a vakcinát. Embereken „ráfertőzéses” kísérlet etikai okokból nem végezhető. ezért a 3. fázist olyan országokban végzik, ahol éppen nagyon súlyos a járványhelyzet, és az immunizált önkéntesek (és persze a placeboval oltottak is) ki vannak téve a fertőzésveszélynek. E vizsgálatok kedvező eredményei alapján a gyártó benyújtja a dokumentációt, és kedvező esetben az engedélyező hatóság engedélyt ad a vakcina forgalomba hozatalára. Ekkor a lakosság széles körét vakcinázzák, követik a vakcina hatékonyságát és az esetleges mellékhatásokat (4. klinikai fázis).

A vakcinák fejlesztése és törzskönyvezése időigényes folyamat. A vakcinatermelésre alkalmas törzs megtalálásához vagy kialakításához szükséges időn túl a fent vázolt kipróbálás is hosszú időt vesz igénybe. A COVID-19 elleni vakcinákkal szemben a közvélemény sok esetben azért él fenntartásokkal, mert attól tart, hogy a sürgető igény miatt ez esetben valamiféle „félkész” vakcinákat alkalmaznának. Erről azonban nincs szó. A SARS-CoV-2-vakcinák gyors kifejlesztése több tényező kedvező együttes hatásának köszönhető. Más kórokozók ellen számos teljes vírust tartal-

Milyen vakcina?	Működési elve	Előnyei	Hátrányai	Kik gyártják?*
Inaktivált vakcina	A replikálódni nem képes koronavírus váltja ki az immunitást	A legrégebbi, jól bevált módszer az immunitás kialakítására. A koronavírus minden fehérjéje ellen termel ellenanyagot, így esetleg jobban véd. Sokáig és szobahőmérsékleten is eláll.	Lassabban lehet kifejleszteni. A koronavírus minden fehérjéje ellen termel védőanyagot, így az immunitás határfoka esetleg alacsonyabb.	SinoVac (kínai)
Vektor vakcina	Egy ártalmatlan vírussal bejuttatja a sejtbe a koronavírus tüskefehérje genetikai állományát, ezután a sejtek termelik ezt a fehérjét, ami ellenanyagtermelést vált ki.	Gyorsan elkészül. Gyorsan változtatható. Nagyon erős immunizálásra képes.	A hordozó (vektor) vírussal korábban fertőzött személyekben nem hatékony, mert a vektrovírus semlegesítődik, mielőtt bejutna a sejtekbe.	Oxford / AstraZeneca (brit), Johnson & Johnson (belga-amerikai), Sputnik-V (orosz), CanSino (kínai)
Fehérje-alegység vakcina	A koronavírus tüskefehérjét juttatja be a szervezetbe, ami kiváltja az immunválaszt.	Veszélytelen, minden csoportban alkalmazható (terhesek, gyerekek, idősek, immunhiányos betegek).	A mutánsok ellen nem hat. Lassú a kifejlesztése. Általában alacsony az immunogén hatás.	Novavax (USA) GSK/Sanofi
mRNS-vakcina	Lipid védőburokban juttatja be a tüskefehérje előállításához szükséges genetikai információt (mRNS-t), a sejtek így letermelik a fehérjét, ami ellen védekezni tud a szervezet.	A koronavírus egy fehérjéje ellen védekezik a szervezet, így az immunitás gyorsabban és nagyobb hatékonysággal alakul ki. Mutációk esetén gyorsan át lehet alakítani az mRNS-t.	Új a technológia, működéséről kevés a gyakorlati tapasztalat. A hűtésigény miatt nehézkes a szállítása, tárolása. Egyelőre megfelelő mennyiségű tapasztalat hiányában nem javasolják terheseknek, gyerekeknek vagy immunhiányos betegeknek.	Pfizer/BioNTech, Moderna, CureVac

*A teljesség igénye nélkül

mazó vakcina, alegységvakcina és vektorvakcina elérhető a piacon, így ezek gyártási technológiájára lehetett alapozni a SARS-CoV-2-vakcinák előállítását. Több évtizedes kutatómunkának köszönhetően megvolt az mRNS-vakcina előállításának elméleti és laboratóriumi előállítási módja is, amelyet a SARS-CoV-2 részletes megismerése után e vírusra is alkalmazni lehetett. A betegség gyors terjedése, a súlyos klinikai tünetei, a sok haláleset és a megbetegedés elleni védekezés

korlátozott lehetőségei miatt fellépő társadalmi nyomás eredményeképp a törzskönyvezéshez szükséges vizsgálatokhoz gyorsan és nagy számban jelentkeztek önkéntesek, így ezeknek a vizsgálatoknak az időigénye jelentős mértékben lecsökkent. A klinikai fázisok közül a 2. és harmadik fázist „átfedésben” végezték, tehát az immunogén hatás kiscsoportos tesztelésének teljes lezárása előtt megkezdték a nagyszámú önkéntes oltását a járvánnyal erősen sújtott országokban.

A SARS-CoV-2 alig több mint egy éve megjelent vírus, amellyel szemben a teljes emberi populáció fogékony. A vírus cseppfertőzéssel igen gyorsan terjed, és bár a lakosság egy része enyhe tünetek mellett vagy tünetmentesen áthangelődik, más esetekben klinikai tünetek, alkalmanként halálra vezető súlyos kórforma alakulhat ki. Mindaddig, míg a vírushordozó emberek által ürített vírus könnyen és nagy számban talál fogékony egyéneket, a vírus járványos terjedése akadálytalan. A terjedést a fogékony emberek számának csökkentésével, azaz a kiterjedt vakcinázással lehet biztosítani amellet, hogy a betegségen átessett emberek szintén védelemre tesznek szert. Amennyiben a lakosság nagy része vakcinázás vagy a betegségen való átessést követő áthangelődés eredményeképp immunis lesz, kialakul a „nyájimmunitás”, ahol a fertőzés terjedése jelentősen lelassul.

A SARS-CoV-2-vakcina – más vakcinákhoz hasonlóan – nem jelent teljes védelmet. A vakcinák alkalmazásának elsődleges célja, hogy a klinikai tünetek és a halálesetek számát csökkentjük. A szisztémásan használt vakcináktól általában nem várhatjuk a fertőződés megakadályozását, bár a vakcinázott egyének vírusürítése korlátozott, így járványtani szerepük is jóval kisebb. Minden vakcina esetében számolni kell azzal, hogy a vakcinázás ellenére az vakcinázott emberek és állatok egy része nem hangolódik át, őket csak a „nyájimmunitás” védi. A vakcina által nyújtott védelem hosszát ma még nem ismerjük, a vakcina széleskörű alkalmazása során gyűjtött adatokból lehet majd csak erre következtetni, és meghatározni az újraoltás szükségességét. A SARS-CoV-2 esetében is számolnunk kell folyamatosan bekövetkező mutációkkal. Amíg e mutációk következményei nem érintik az immunitásért felelős epitópokat, addig a jelen vakcinák védelmet nyújtanak. Ha ezeknek az epitópoknak a szerkezete változik, a vakcinák is ehhez igazodva változtathatók, így a vakcinák védőhatása – az influenza elleni vakcinákhoz hasonlóan fenntartható.

A közvéleményben nagyon erősek a mellékhatásoktól való félelmek. E félelmeket tovább erősítik a közösségi portálok és az internet segítségével viharos gyorsasággal terjedő fél- és fals információk. Az oltás helyén enyhe fájdalom, kipirosodás, feszítő érzés alakulhat ki, vagy alkalmanként hőemelkedés, fáradtságérzés és fejfájás jelentkezhet. Nem zárható ki a vakcina egyes összetevőivel szemben kialakuló túlérzékenységi, allergiás reakciók sem, ezek azonban a vakcina beadása után gyorsan jelentkeznek, így még az oltás helyszínén elláthatók. Ilyen vagy hasonló mellékhatások számos forgalomban lévő, hosszú

ideje használt vakcinánál és gyógyszernél is megfigyelhetők.

A vakcina hatékonysága nemcsak a vakcina minőségétől függ. A vakcinázás hatására a vakcinázott ember vagy állat immunrendszere alakítja ki a védelmet, így a vakcina hatékonyságára csak akkor számíthatunk, ha a gazdaszervezet immunrendszere tökéletesen működik. Ehhez ember és állat esetében is az adott faj igényeinek megfelelő, optimális, vegyes, nem egyoldalú, az immunrendszer működéséhez szükséges vitaminokat, ásványi és mikroelemeket kellő mennyiségben tartalmazó táplálkozásra (takarmányozásra) van szükség. Emberek esetében az egészséges életmód, állatoknál a megfelelő tartási viszonyok elengedhetetlenek. Bármilyen immunszuppresszív hatás a vakcinák csökkent hatékonyságát eredményezi. Bár legkönnyebben és legegyszerűbben a vérben levő IgG izotípusú ellenanyagok szintje mérhető, a cseppfertőzéssel terjedő SARS-CoV-2 esetében is lényeges a nyálkahártya-immunitást biztosító szekréciós (IgA izotípusú) ellenanyagok szerepe is. Ilyenek képződését egyik jelenleg forgalomban lévő vakcina sem váltja ki, csak az átvészelés. Ugyanakkor sejtes immunitás mind átvészelés, mind vakcinázás után kialakulhat, de mértéke igen erős egyedi variációt mutat.

A WHO adatai szerint 172 vakcina van a pre-klinikai fejlesztés és 63 a klinikai kipróbálás valamelyik fázisában. A klinikai vizsgálati fázisban lévő vakcinák között gyakorlatilag valamennyi vakcinatípust megtaláljuk, többségük aegységvakcina, de vektorvakcinák, nukleinsav-vakcinák és inaktivált vakcinák is szép számmal vannak köztük (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> 2021.01.08.).

Az Európai Unióban jelenleg két mRNS vakcina (Pfizer-BioNTech, Moderna) használatát engedélyezte az Európai Gyógyszerügynökség, és e vakcinák hazai alkalmazása is megkezdődött, illetve a közeljövőben várható. A klinikai 3-as fázisban a Pfizer-BioNTech vakcina esetében 95%-os, a Moderna vakcinánál 94,1%-os védőhatás igazoltak. E vakcinákat három (Pfizer-BioNTech) illetve négy hét (Moderna) különbséggel kétszer kell izomba oltva alkalmazni a 18 évnél idősebb lakosság oltására. Egyes lakosságcsoportok (18 évnél fiatalabbak, terhesek, terhességre készülők, szoptató anyák stb.) esetében – kellő tapasztalat hiányában – egyelőre nem ajánlják a vakcinázást.

Nagy-Britanniában szükséghelyzetben való felhasználásra (EUA) engedélyezték az AstraZeneca - Oxfordi Egyetem vakcinát, amely egy nem

szaporodóképes adenovírus-alapú vektorvakcina, az alkalmazott dózistól függően 62-90%-os védelmet igazoltak. A hírek szerint előrehaladott vizsgálatok folynak Kínában és Oroszországban kifejlesztett adenovírus-alapú vektorvakcinával (ez utóbbiból háromezer adag EUA felhasználásra hazánkba is érkezett) és hagyományos, inaktivált vakcinákkal. Sajtóhírek szerint egy hazai fejlesztésű inaktivált SARS-CoV-2-vakcina előállítására irányuló vizsgálatok is megindultak.

A vakcinák előállítási módja, működési elve és hatékonysága között nem lehet egyértelmű összefüggést találni. A hatékonyság csak a fent vázolt hatékonysági vizsgálatokkal mérhető. Az Európai Gyógyszerügynökség és a nemzeti hatóságok a törzskönyvezési eljárás során hatékonynak és ártalmatlannak bizonyult vakcinák alkalmazását engedélyezik.

Az állatorvosképzésben hagyományosan erős a járványtani szemlélet, és a manapság széles körben elfogadott „Egy az egészség” (One health) koncepció jegyében ezt a szemléletet kell alkalmaznunk a COVID-19 megelőzése terén is. Az állatorvosi gyakorlatban sokszor igazolt elv, hogy legfontosabb a betegségek megelőzése, ez jóval egyszerűbb, mint a kialakult betegségek gyógykezelése. Ezért az állatorvosi gyakorlatban senki nem kérdőjelezi meg azt az elvet, hogy amelyik betegség ellen vakcinával rendelkezünk, azt immunizálással meg is kell előznünk. Így minden

kollégánknak ajánljuk a SARS-CoV-2-vakcina felvételét, és javasoljuk, hogy a kérdéseikkel hozzájuk forduló állattulajdonosokat az állatorvosi gyakorlatban széles körben alkalmazott vakcinázások pozitív tapasztalataival ugyanerről igyekezzenek meggyőzni. Nem feltételezzük, hogy bármelyik kollégánk lebeszélne egy kutyatulajdonost a veszettség, szopornyica vagy parvovírus vakcina beadásáról az esetleges mellékhatásokra hivatkozva. Ugyanilyen meggyőződéssel kell érvelnünk (és személyes példát mutatnunk) a SARS-CoV-2 elleni védekezés során is.

Irodalom:

- Balka Gy., Bálint Á., Cságola A., Farsang A., Jerzsele Á., Kiss I., Zádori Z.: A háziállatok főbb coronavírussai, és a SARS-CoV-2 elleni vakcinás és gyógyszeres védekezés lehetőségei. Irodalmi áttekintés. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 2020a. 142: 323-348.
- Balka Gy., Bálint Á., Cságola A., Farsang A., Kiss I., Zádori Z.: A coronavirusok biológiája, különös tekintettel a SARS-CoV-2-re és a COVID-19-re. Irodalmi összefoglalás. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 2020b. 142: 259-277.
- Balka Gy., Forgách P., Rusvai M.: A COVID-19-járvány állatorvosi szemmel. *Kamarai Állatorvos*, 2020c. (2). 12-15.
- Soós T., Kulcsár G., Lőrincz M.: Állatorvosi vakcinológia. MÁOK Kft. Budapest, 2020.
- Varga J., Rusvai M., Fodor L.: COVID-19. *Kamarai Állatorvos*, 2020. (4). 4-10.

Budapest, 2021.01.12.