

# Koronavírusvakcina-vademecum

Xantus Gábor dr.<sup>1</sup> ■ Rékassy Balázs dr.<sup>2</sup> ■ Závori László dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Cardiff University, Cardiff CF10 3AT, United Kingdom

<sup>2</sup>Mesopharma Kft., Budapest

<sup>3</sup>Salisbury NHS Foundation Trust, Salisbury SP2 8BJ, United Kingdom

A SARS-CoV-2 okozta megbetegedés (COVID-19) a cikk megírásáig a világon több mint 82 millió embert érintett, a halálos áldozatok száma 1,8 millió (2,2%). Hazánkban eddig 300 000 feletti esetszámot regisztráltak, a cikk megjelenésének idején már várhatóan több mint 10 000 halottal (3%). Habár a megbetegedésnek oki gyógyszeres terápiája egyelőre nincs, egyes antivirális szerek és a rekonvaleszcens plazma alkalmazása a tapasztalatok szerint csökkentik a vírusterhelést, és ezzel hozzájárulnak a beteg gyógyulásához. Az eddig példa nélküli epidemiológiai rendelkezések nem tudták megállítani, csak lelassítani a betegség terjedését, ezért a megelőzés tűnik az egyetlen, a közeljövőben tömegek számára is elérhető megoldásnak. A jelen cikk nem egy virológiai vagy biotechnológiai szakmunka, sokkal inkább egy összefoglaló házi- és általános orvosok számára, amely ismerteti a jelenleg engedélyezett, illetve a közeljövőben forgalomba kerülő védőoltások előnyeit és hátrányait a COVID-19 tágabb kontextusában. Írásunkban bemutatjuk a leggyakoribb álhíreket, rémhíreket is, valamint ezek cáfolatát is annak érdekében, hogy kollégáink felkészültebben tudják betegeiket informálni, valamint segíteni a vakcináció fontosságával kapcsolatos döntéshozatalt. Egy járvány megfékezésének legkézenfekvőbb módja a társadalmi szintű védettség megvalósítása. A nyájimmunitás kialakulása nélkül nagy valószínűséggel a jelenlegi pandémia sem állítható meg. Amennyiben egyéni és társadalmi szinten is vissza szeretnénk térni a vírus előtti életünkhöz, újra élvezve az akadálytalan áru- és kereskedelmi forgalom jelentette előnyöket, akkor a tömeges oltás tűnik a leghatékonyabb eszköznek ennek eléréséhez. A fertőző betegségek számának és mortalitásának a 20. században tapasztalt jelentős csökkenése egyértelműen a társadalmi szintű átoltottságnak, valamint a higiénés körülmények javulásának köszönhető. Az oltás ugyan önkéntes, de felvételének kérdése pandémiás helyzetben valószínűleg nemcsak egyéni döntés, de társadalmi felelősségvállalás kérdése is. *Orv Hetil.* 2021; 162(8): 283–292.

**Kulcsszavak:** COVID-19, védőoltás, nyájimmunitás, epidemiológia

## Corona vaccine review

Out of more than 82 million people worldwide, 1.8 million (2.2%) succumbed to SARS-CoV-2 disease (COVID-19). In 2020, more than 300 000 cases were registered in Hungary, and by the time of publication of this article, the death toll would probably exceed 10 000 (3%). Currently no causative drug therapy is available, however, observational evidence suggests that certain antivirals and the use of convalescent plasma may change the disease course. The unprecedented, strict epidemiological provisions managed to slow down the spread of the disease though they could not stop it. It seems that prevention remains the only readily available option to beat COVID-19. This is not a virology or biotechnology paper, but an unbiased review for general practitioners, aiming to summarize the advantages/disadvantages of the (emergency) authorized and soon-to-be-launched vaccines in the wider context of COVID-19. We also intended to address and debunk the most common misconceptions, aiming to help both doctors and patients to make a fact-based, informed decision about vaccination. Herd immunity is paramount to combat COVID pandemic. Without population-level vaccination, we are unlikely to regain the quality of life, the freedom of travel and the unrestricted economy/commerce we enjoyed before. It is obvious that the significant reduction in morbidity/mortality of infectious diseases in the 20th century was achieved through advancements in vaccinology and improved hygiene. Albeit voluntary, vaccination in a pandemic situation is probably not only an individual decision, but social responsibility as well.

**Keywords:** COVID-19, herd immunity, vaccines, epidemiology

Xantus G, Rékassy B, Závori L. [Corona vaccine review]. *Orv Hetil.* 2021; 162(8): 283–292.

(Beérkezett: 2021. január 4.; elfogadva: 2021. január 14.)

## Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; ADE = (antibody-dependent enhancement) antitestfüggő fokozás; APC = (antigen-presenting cell) antigénprezentáló sejt; BCG = Bacillus Calmette–Guérin; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; Ct = (cycle threshold) ciklusküszöb; DNS = dezoxiribonukleinsav; EBM = (evidence-based medicine) bizonyítékalapú orvoslás; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; H1N1 = (haemagglutinin type 1 and neuraminidase type 1) a hemagglutinin 1-es és a neuraminidáz 1-es típusát tartalmazó vírus; H1N7 = (haemagglutinin type 1 and neuraminidase type 7) a hemagglutinin 1-es és a neuraminidáz 7-es típusát tartalmazó vírus; ht = (high-throughput) nagy kapacitású; h-index = az idézettség egyszerű mérését szolgálja, nevét Jorge E. Hirsch fizikusról kapta; MERS-CoV = (Middle East respiratory syndrome coronavirus) közel-keleti légúti szindrómát okozó koronavírus; mRNS = (m = messenger) hírvivő RNS; PEG = polietilén-glikol; rt = (real-time) valós idejű; RT-PCR = (reverse transcription polymerase chain reaction) reverztranszkripció polimeráz-lánreakció; SARS-CoV = (severe acute respiratory syndrome coronavirus) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az 1980-as évek óta a fejlett világ egyre inkább abban a meggyőződésben élt, hogy a fertőző betegségek már nem jelenthetnek problémát, járványok legfeljebb a fejlődő országokban alakulhatnak ki. Ezzel ellentétben a World Health Organization (WHO) már az 1990-es évektől kezdve folyamatosan kongatta a vészharangot, hogy felhívja a figyelmet egy esetleges (zoonosis okozta) pandémia lehetőségére, illetve sürgette a felkészülést, valamint egy átfogó válságkezelés kidolgozását. Sajnos a figyelmeztetésüket fülekre talált mind a politikai, mind az egészségügyi döntéshozók körében, egyes ázsiai országok kivételével, ahol igyekeztek bizonyos óvintézkedéseket hozni a H1N1-, a H1N7-, a SARS- és a MERS-járvány tapasztalataiból okulva. A világ jelentős részét így meglepetésként érte és meglehetősen felkészületlenül találta az új vírus, a SARS-CoV-2 villámgyors elterjedése. Zoonoticus eredetű koronavírus okozta fertőzés korábban már legalább két esetben okozott tömeges megbetegedéseket. Válaszul az első, potenciális globális fenyegetésre a 'severe acute respiratory syndrome' (SARS)-CoV-1 okozta minipandémia esetében (amely mintegy 8300 fertőzés mellett több mint 800 ember életét követelte – 10%-os halálozás) [1], 2005-ben már elindult a vakcina fejlesztése is, de mivel az esethalmozódásból nem lett valódi járvány, idővel a rekombinánsprotein-alapú védőoltás kutatása jelentősen lelassult [2]. Ezt követően a 'Middle East respiratory syndrome' (MERS) vírusa 2012–13-ban az arab térségből indulva okozott közel 3000 megbetegedést (30%-os halálozás) [3]. A SARS-CoV-1, a MERS-CoV, valamint a mostani SARS-CoV-2 is a béta-koronavírusok családjába tartoznak, és a humán ACEII-receptorhoz történő kapcsolódási képességük

révén váltak emberre is patogénné. Érdekes módon a jelenlegi SARS-CoV-2 legközelebbi rokonai mégsem a fenti humán patogének, hanem két vad, alapvetően denevéreket megbetegítő, Kínában izolált vírus. A SARS-CoV-2 az emberi patogénekkal mintegy 80%-os, a denevérvírusokkal 94–96%-os genetikai egyezést mutat [4]. Az új patogén felszínén egyedülálló polibázikus hasítási helyek (polybasic cleavage site) jelentek meg, amelyek magyarázzák a SARS-CoV-2 gyorsabb terjedését és virulenciájának fokozódását. Egyelőre nem ismert pontosan sem az, hogy milyen mutáció révén alakult ki kötődés az emberi ACEII-receptorokhoz, sem pedig az, hogy hogyan alakultak az új hasítási helyek. Az ismeretlen mutációs képesség, a gyors terjedés, a kínai katonai forrásból származó első híradások, a bizonyított intermedier reservoir hiánya és az állatról emberre terjedést meggyőzően magyarázó elméletek kezdetlegessége számos összeesküvés-elmélet központi témájává vált. Jelen tudásunk szerint azonban az emberre is patogén vad vírus már a 1940-es évektől jelen lehetett latens formában [5], ezért a mesterséges eredetnél valószínűbb a természetes szelekció.

## Szűrés, surveillance

A kínai járványügyi hatóságok 2020. január 13-án a világhálón elérhetővé tették a szabad kutatás számára a SARS-CoV-2 genetikai felépítését egy ún. *in silico* modell formájában. Ezt követően, 2 hónappal később, március 21-én a WHO ajánlásokat fogalmazott meg a vírus-szűrésre és epidemiológiai védekezési eljárásokra [6]. Az ajánlás a valós idejű (real-time – rt) és nagy kapacitású (high-throughput – ht) 'reverse transcription polymerase chain reaction' (RT-PCR) típusú tesztek javasolta tömeges szűrésre azok gyors és pontos eredményei miatt (15–45 perces az rt-, illetve 3–24 óra a ht-kitek esetében) [7]. Az amerikai Food and Drug Administration (FDA) a WHO ajánlása alapján több mint 200 PCR-tesztnak adott alkalmazási engedélyt, ismereteink szerint azonban mindeddig nem történt meg az egyes tesztek egymással való keresztvalidálása. Ennek következtében a leggyakrabban alkalmazott tesztek (például Cepheid, Roche, Abbott stb.) eredményei nem hasonlíthatók össze közvetlenül, nem ekvivalensek egymással: azaz a mintavételtől és a vírusedetektálástól függően akár 20–40%-os eltérést is adhatnak [8]. Ez sajnos nagyban megnehezíti az egyes cikkek, epidemiológiai jelentések eredményeinek összehasonlítását. Ezért a WHO 2020. december 7-én kiadott egy közleményt, amelyben a szűrésben dolgozó orvosok figyelmét felhívta a PCR-módszer potenciális gyengeségeire, és javasolta az eredmények klinikai kontextusban való értékelését (azaz minden pozitív, illetve negatív eredmény értelmezésekor a lelet kiadónak figyelembe érdemes vennie a minta fajtáját, a beteg egyéb leleteit és a járványügyi helyzetet) [9]. Az angol közegészségügyi hatóság (Public Health England) már ezt megelőzően praktikus útmutatót adott ki klini-

kusok számára [10] (1. szövegdoz). A COVID-19-betegség kimutatására szolgáló antitest-szerológiai vizsgálatok nem alkalmasak sem tömeges szűrésre, sem hatékony epidemiológiai védekezésre (kontaktkövetés, karantén) [11]. Az orr- vagy garatváladékból végzett antigénszerológia képes ugyan hasznos klinikai információt szolgáltatni, de sajnos a PCR-tesztnél kevésbé specifikus módszer (a magasabb fals negatív arány miatt javasolt egy validáló PCR-teszt elvégzése negatív eredmény esetén). Összefoglalásképpen, pragmatikus szempontból a klinikai gyakorlatban egyelőre továbbra is az RT-PCR-tesztek maradnak használatban.

#### 1. szövegdoz | Az RT-PCR-vizsgálat értelmezési útmutatója

Az RT-PCR-teszt során az előre meghatározott primerek a vírusnukleinsav cél régióhoz kapcsolódnak, lehetővé téve az enzim számára, hogy nukleotidokat adjon a komplementer DNS (cDNS)-szál meghosszabbításához. A mintát ismételt termikus ciklusoknak vetik alá, így a víruscélpont másolatai megduplázódnak ciklusonként, ami exponenciális emelkedést eredményez. Minél korábban következik be az exponenciális növekedés, annál nagyobb a vírus mennyisége a mintában.

A ciklusküszöb (Ct) az a termikus ciklusszám, amelyen a fluoreszcens jel meghaladja a háttérét, így túllépi a pozitív küszöböt. Egy tipikus RT-PCR-vizsgálatnak legfeljebb 40 termikus ciklusa lesz. Minél alacsonyabb a Ct-érték, annál nagyobb a mintában lévő vírusgenetikai mennyiség – a vírusterhelés. A Ct-érték 3 pontos növekedése nagyjából megegyezik a vírus genetikai anyagának tízszeres csökkenésével.

Az eljárás gyengesége, hogy az egyes kitek Ct-értékeit nem lehet közvetlenül összehasonlítani, valamint a Ct-értékek sajnos nem minden SARS-CoV-2 molekuláris detektálási módszernél vannak megadva. Bizonyos kereskedelmi technikák zárt „fekete doboz” rendszerek, amelyeknél az operátor nem tudja valós időben megfigyelni a reakciót, és az eredményt a szoftver csak minőségi, nem mennyiségi mutatóként adja meg.

A Ct-értékek hasonlóak lehetnek tünetmentes és tüneteket produkáló személyeknél, ezért gyakran nem tudni, hogy az illető mikor fertőződött meg, és/vagy a betegség melyik szakaszában van. Nem megfelelően gyűjtött vagy tárolt minták esetén a teszt fals eredményt mutathat.

## Vakcinológiai kitekintés

A WHO 2020. március 11-én az esetszámok ugrásszerű növekedésének hatására világjárvánnyá minősítette az esethalmozódást. A vírusellenes gyógyszeres terápia hiányában bizonyossá vált, hogy az egyetlen, hosszú távú megoldás a védőoltás kifejlesztése. Egy, a pandémia megállítását és a vírus eradikációját célzó ideális, új védőoltásnak a következő tulajdonsággal kell rendelkeznie: legyen biztonságos (azaz a klinikai előnyök haladják meg nagyságrendileg az esetleges mellékhatásokat), legyen hatásos (azaz a valós életben nagy hatékonysággal előzék meg egyrészt a koronavírus-fertőzés terjedését, más-

részt a súlyos alsó légúti betegséget és/vagy a szervezet diszregulált válaszát [citokinvihar]), valamint nem utolsósorban gyorsan, nagy tömegeket lehessen vele költség-hatékonyan oltani.

A korábbi SARS-CoV-1- és MERS-CoV-vakcinajelöltek preklinikai vizsgálatai igazolták, hogy a koronavírusok felszínén található tüskefehérjék képesek megfelelő immunválaszt generálni az emberi szervezetben. A SARS-CoV-2 szerkezetének ismerete, az egyes kutatóhelyek példa nélküli együttműködése, a korábbi *in vitro* és állatkísérletek publikált tapasztalatai, a hatóságok nyitottsága és folyamatos engedélyeztetési együttműködése és a példátlan anyagi források mobilizálása lehetővé tették, hogy eddig még soha nem tapasztalt iramban történjenek meg a szükséges klinikai vizsgálatok, kezdődjön meg a védőoltások fejlesztése és szinte azonnali tömeggyártása. A vakcinagyártók alapvetően négy irányban indultak el: a) elölt, inaktivált vagy attenuált koronavírusvakcinák; b) fehérjealapú vakcinák (vagy csak meghatározott immunogént, vagy teljes kapszid koronavírus-fehérjéjét tartalmazzák örökítőanyag nélkül), melyek modern változatai a fehérjemolekulákat nanorészecskékké „csoomagolva” juttatják a gazdaszervezetbe; c) vírusvektorvakcinák (olyan vad vagy génszerkesztett vírusok, amelyek nem képesek humán fertőzésre, de a gazdaszervezet immunsejtjeit aktiválni tudják; d) és az új, genetikai programozáson alapuló mRNS- vagy DNS-vakcinák. A gyártók egyelőre a hagyományos subcutan/intramuscularis bejuttatási utat követik, komoly kutatás zajlik azonban a nasalis és transdermalis antigénbeviteli mód alkalmazhatóságának biztosítására is.

A rendkívül intenzív kutatás dacára az oltásokkal kapcsolatban számos tényező továbbra sem ismert: nem tudjuk, hogy mennyi ideig védett az, aki már átesett a betegségen, és az is bizonytalan, hogy meddig nyújtanak védelemet a jelenlegi vagy pedig a jövőbeli oltások. Egyelőre nem pontosan ismert, hogy az oltás milyen hatásfokkal véd a fertőzés továbbadásától (tünetmentes hordozás), illetve azt sem tudjuk, hogy mekkora átoltottságra van szükség a nyájimmunitás kialakulásához. Ez utóbbi szerencsére modellezhető: korábbi epidemiológiai tapasztalatok alapján feltételezhető, hogy a cseppfertőzéssel terjedő betegségek esetén minimum 70–80%-os átoltottság szükséges. Tekintettel arra, hogy a klinikai fázist sikeresen vett vakcinák hatékonyságai magasak, egyes vélemények szerint a SARS-CoV-2 esetében akár 60–82% körüli átoltottság is elég lehet a fertőzési lánc megszakításához [12].

A konspirációs elméletek táptalajául szolgált a tény, hogy miközben még folytak a klinikai vizsgálatok, már javában zajlott a gyártás szervezése, előkészítése, sőt több esetben már maga az oltás is. Logikusan ugyanakkor nincs abban semmi különös, hogy a nagyhatalmak kormányai előre (rész)finanszírozták a kutatásokat, jól felmérve a járvány epidemiológiai, gazdasági és nem utolsósorban politikai következményeit. A tömeggyártást az is lehetővé tette, hogy a pandémiára való tekintet-

tel az amerikai, angol és európai gyógyszerhatóságok a hagyományos, hosszadalmas engedélyezési renddel szakítva áttértek az úgynevezett „rolling approval”-ra [13], azaz az értékelő hatóság munkatársai a gyártó és kutató cégek szakembereivel együtt, valós időben, a fejlesztés folyamatában végezték az adatok értékelését, és adták meg a veszélyhelyzeti, limitált felhasználási engedélyt. Ilyen engedéllyel jelenleg 6 oltóanyag rendelkezik, azaz a vakcinációt csak az adott országban, egy bizonyos, jól körülhatárolt célcsoportban végezhetik, és a beoltottak teljes köre további szoros megfigyelés alá tartozik. Európában, Angliában és az Egyesült Államokban a Pfizer/BioNTech [14] és a Moderna [15] mRNS-vakcinái és az AstraZeneca adenovírus-vakcinája [16] kapott zöld lámpát a veszélyhelyzeti forgalmazásra. A cégek különböző árpolitikát képviselnek, de egy szerencsés adatszivárgásnak köszönhetően tudjuk, hogy míg az első vakcina 14 dollár/dózis áron került értékesítésre, addig az utóbbi mindössze 4 dollárba kerül a kormányoknak [17]. A transzparencia elveit figyelembe véve, a WHO üzemeltet egy honlapot, amelyet heti 2 alkalommal frissít, és valós idejű adatokat szolgáltat a klinikai fázisban lévő vakcinákról. Jelenleg 60 oltóanyag van 2/3. fázisban, és mintegy 160 jelöltet regisztráltak 1-es, preklinikai státuszban [18] (1. táblázat).

A vakcinák veszélyhelyzeti felhasználását lehetővé tévő törvényi keretek – amelyek mentesítik az ilyen engedéllyel rendelkező gyártó cégeket a nem várt mellékhatások egyetemleges felelősségétől – már jóval a COVID-19 kitörése előtt is kerültek beiktatásra: az elmúlt évtizedben 24 ország és a kanadai Ontario tartomány ratifikált ilyen tartalmú jogi egyezményt [19]. A kormányok és a gyártó cégek egyezményei titkosítottak, szövegezésük nem kutatható.

A vakcinák kifejlesztésének nemcsak epidemiológiai/népegészségügyi jelentősége van: a gazdasági okok is igen fontos szerepet játszanak, továbbá a SARS-CoV-2 esetén a hidegháborúhoz hasonlóan egyfajta presztízs-

harc is megfigyelhetővé vált. Mivel a fertőzés Kínából indult, és a közölt adatok eleinte meglehetősen megbízhatatlannak bizonyultak, az ázsiai nagyhatalom számára mind politikai, mind pedig tudományos megítélése szempontjából életbevágóvá vált a bel- és a külföldi reputáció mihamarabbi visszanyerése. A presztízs megőrzése mellett a kemény gazdasági érdekek is azt diktálták, hogy az ország a lehető leghamarabb megteremtse saját lakosságának biztonságát, visszanyerje termelőképességét, és a globális vakcinapiac meghatározó szereplőjévé válhasson. Kínában jelenleg 6 cég jegyez ígéretek védőoltást, s közülük a Sinopharm nevű kínai cég már tömegesen olt mind bel-, mind külföldön egy klasszikus, inaktív vírusvakcinával. Június óta már állítólag több mint 1 millió kínai felnőttnek (elsősorban katonáknak) adtak be oltóanyagot [20]. Gyógyszerbiztonsági szempontoknak megfelelő, 3. fázisú kutatás egyelőre Törökországban, Marokkóban, Peruban és az Egyesült Arab Emírátsokban [21, 22] folyik; interim adatokat tudományos igényű folyóiratban, hivatalos regiszterben még nem publikáltak, azonban a laikus sajtóban nemrég megjelent híradás szerint az oltásnak 80% körüli hatékonysága van [23]. A CanSino Biologics cég egy modernebb, ún. vírusvektor-vakcinával szintén a célegyenesbe érkezett: jelenleg a 3. klinikai fázisban tartanak, sőt egyes hírek szerint belső katonai felhasználással már alkalmazzák a vakcinát [24]. Az Egyesült Arab Emírátság és Bahrein is tömegesen olt egy vagy több kínai, elölt vírust tartalmazó vakcinával, ezek hatékonysági/biztonságossági mutatói azonban szintén nem ismertek.

A kínai példát követve Oroszországban is megkezdődött a populációsintű vakcináció a hazai fejlesztésű, Szputnyik V fantázianevű vektorvírus-vakcinával – még a klinikai 3-as fázis eredményeinek értékelése előtt. Decemberben az orosz vakcina felhasználására Fehéroroszország és Argentína is megadta a veszélyhelyzeti engedélyeztetést. A Szputnyik V vizsgálatainak hatékonysági adatai valószínűleg nehezen lesznek elemezhetőek, mert a placebo csoportból sokan követelték a valós oltás beadását [25]. Attritív torzításról beszélünk, ha a vizsgálat során az intervenció vagy kontrollcsoport tagjainak több mint 20%-a átkerült a másik csoportba. Időközben a vakcinaharcban, az oltóanyaggyártásban amúgy élen járó India jelentős lemaradást mutat: az állami támogatással rendelkező Bharat konzorcium az olasz Chiron céggel közösen fejleszt oltást, amely jelenleg a 3-as fázisban tart [26]. Elképzelhető ugyanakkor, hogy az indiai cégek nem igazán a fejlesztésben, hanem inkább a tömeggyártásban fognak majd meghatározó szerepet játszani. Ezt alátámasztani látszik az amerikai Novavax cég megállapodása a világ legnagyobb vakcinagyártójával, az indiai Serum Institute-tal, amely a vállalása szerint 2021 közepére képes lenne a cég „vírusszerű részecske” alapú készítménye 2 milliárd dózisének legyártására [27]. A tömegtermelés feltétele az Egyesült Királyságban folyó 15 000 fős és az Amerikában december 28-án indult 30 000 fős, 3. fázisú vizsgálat sikere [28].

1. táblázat | A WHO által nyilvántartott 2/3-as fázisban levő vakcinák listája

Platform		Vakcinák 2/3. klinikai fázisban
PS	Protein subunit	18
VVnr	Virus Vector (nem-replikálódó)	9
DNA	DNA	8
IV	Inactivated Virus	8
RNA	RNA	7
VVr	Viral Vector (replikálódó)	4
VLP	Virus Like Particle	2
VVr + APC	VVr + Antigen Presenting Cell	2
LAV	Live Attenuated Virus	1
VVnr + APC	VVnr + Antigen Presenting Cell	1
		60

## Az oltási stratégiákról

Az egyes országok különböző oltási stratégiákat követnek: amennyiben a cél a halálozás minél gyorsabb csökkentése, akkor először az időseket célszerű beoltani. Ha a terjedés lassítása és a gazdaság talpra állítása a cél, akkor a felnőtt, munkaképes lakosságot érdemes előresorolni. A legtöbb ország azonban a jelenlegi trendek szerint a potenciális szuperfertőzők korai oltására törekszik, és első körben a COVID-ellátásban a frontvonalban dolgozó egészségügyi dolgozókat immunizálják. Kezdetben Anglia is ezt a kombinált stratégiát követte, és a cikk megírásáig mintegy 1 millió brit állampolgár kapta meg a Pfizer/BioNTech vakcináját: elsősorban az 50 év feletti felnőtteket és az egészségügyi dolgozókat részesítették előnyben. Az angol vakcinálási stratégia azonban decemberben új irányt vett: a cél a teljes lakosság minél korábbi beoltása egyetlen dózissal, a hatóságok ugyanis azt remélik, hogy ezzel hamarabb megfékezhető a vírus terjedése [29]. Izrael szintén hasonló stratégiával oltott be több mint 1 millió embert, a lakosság 12%-át [30].

Cikkünk megírásáig Magyarország még nem tette nyilvánossá a nemzeti oltási koncepciót. Hazánkban először 5000 egészségügyi dolgozó kerül beoltásra, de a hírek szerint további adagok érkeznek a közeljövőben az Európai Unió közös vakcinalekötési és -vásárlási programjának köszönhetően. A védőoltásokból hazánk a lélekszámmal arányosan, a többi országgal egyszerre fog részesülni. A kvóta alapján hazánk a Pfizer/BioNTech védőoltásából 4,4 millió adagot, a Janssen vakcinájából 4,36 millió darabot, az AstraZeneca vakcinájából pedig 6,5 millió adagot várhat.

## Tradicionális vakcinák

A hagyományos oltóanyagok közé sorolható minden olyan technológia, amelynél a klasszikus elveket követve az egész vírust (inaktivált vagy legyengített formában) vagy annak egy jellemző alkotórészét, például felszíni fehérjét használják fel az immunválasz kiváltására. Ilyen technológiát használ a Kínában már a 3. fázisban alkalmazott Sinopharm-, illetve Sinovac-vakcina (inaktivált vírus), a Novavax protein subunit oltóanyaga vagy az indiai Bharat Biotech International Limited megoldása (szintén inaktivált vírus) is. Ezen megoldások tagadhatatlan előnye, hogy a gyógyszeriparnak évtizedes tapasztalata van mind a gyártási, mind a technológiai folyamatokban, ismertek a különböző összetevőkhöz (például adjuvánsok) köthető és/vagy a várható rövid és hosszú távú mellékhatások. A kiszámíthatóságért cserébe viszont számolni kell a vírus szaporításához, inaktiválásához alapvetően szükséges fokozott biztonsági előírásokkal, illetve az összetettebb, időigényes gyártási folyamattal. A tradicionális oltások hátránya, hogy sok esetben sem a vírusalegységekkel, sem pedig az elölt vírussal nem sikerül kellő intenzitású immunválaszt kiváltani. Ebben az esetben lehet szükség az úgynevezett adjuvánsmole-

kulák alkalmazására, amelyek a leggyakrabban különböző alumíniumsók, olajemulziók vagy baktériumok izolált sejt felszíni elemei [31]. Az adjuvánsok alkalmazása fokozottabb szöveti reakcióval, valamint további nemkívánatos mellékhatásokkal járhat, rontva ezzel az oltóanyag klinikai profilját, és csökkenthetik a vakcinációs hajlandóságot.

A SARS-CoV-2 ellen fentebb vázolt technológián alapuló oltások többsége még klinikai tesztek (2–3. fázis), illetve aktív kutatás-fejlesztés alatt állnak, ezért egyelőre nem érhető el orvosi szaklapban publikált, 'peer-reviewed' eredmények.

## mRNS-vakcinák

Az mRNS-oltások a vakcinológia 3. generációs fenegyerekei [32, 33]. A tradicionális oltásokkal ellentétben – amelyek az antigén tulajdonságú fehérjéket „konyhakészen” juttatták a gazdaszervezetbe – ez az első olyan technológia, amely a vírusnak az immunválasz kiváltásáért felelős tüskefehérjét kódoló génszakaszt inokulálja mRNS formájában. Hibrid termékről beszélünk, a molekuláris biológia és a nanotechnológia házasságáról: korábban nem látott nagy tisztaságú és pontosságú szintetikus nukleinsavat utaztat a vakcina nanoméretű liposzómák segítségével (trójai faló). Az önmagában rendkívül sebezhető mRNS-t egyrészt a tudatos átprogramozás (módosított szekvencia), másrészt a lipid tok védi meg az enzimatisz degradációtól, amíg az a citoplazmába kerül, és a Golgi-apparátus segítségével elkezdődik a tüskefehérje sorozatgyártása. A termelt tüskefehérjék a sejt felszínére vándorolnak, ahol az antigén „presenting” sejteken (APC) keresztül aktiválják a „helper” T-sejteket, majd azokon keresztül beindul egyrészt a humorális (B-immunsejtek), másrészt a sejtes (gyilkos T-sejtek) immunválasz, amely elpusztítja a fertőzött sejteket. Egyelőre azonban nem ismert, hogy a védettség mennyire tartós, azaz a memóriasejtek mennyi ideig tárolhatják a SARS-CoV-2-specifikus információt. Kis esetszámú immunológiai bizonyíték utal arra, hogy a fertőzést követően akár 8 hónapig kimutathatók keringő ellenanyagok [34]. SARS-CoV-1/MERS esetén 1–2 éves immunmemóriát ír le a szakirodalom [35]. Jelen tudásunk szerint (a konspirációhívókkal ellentétben) a felhasznált mRNS nem képes beépülni a gazdasejt magjába (genetikai állományába), hiszen nem egy reverztranszkriptáz RNS-vírussal, hanem csak a tüskefehérje termelését szabályozó nukleinsav-szekvenciával történik az oltás. Az mRNS-vakcinák hátránya a bonyolult és költséges logisztika: a klinikai vizsgálatok szerint a Moderna 94,1%-os hatásosságú oltása (mRNA-1273) –20 °C-on tárolandó, míg a Pfizer/BioNTech vakcinája (BNT162b2), amely 95%-os hatásossággal véd a COVID-19 ellen, –70 °C-on tárolandó. A klinikai tanulmányokban közölt maximális seroconversio elérése céljából mindkét oltásból két dózist kell beadni (28, illetve 21 nap különbséggel).

## Vektorvakcinák

A vírusvektorokon alapuló technológiai megoldás abban a különleges helyzetben van, hogy éppen a COVID-19-világjárvány előtt, 2019 szeptemberében engedélyezték az Ebola-vírus-ellenes Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo vakcinát, amely jelenleg is használatban van a Kongói Demokratikus Köztársaságban zajló Ebola-járvány megfékezésében [36]. A SARS-CoV-2 elleni vektorvakcina az orosz Szputnyik V, az angol AstraZeneca (és az Oxfordi Egyetem közös) fejlesztése vagy a világ legnagyobb gyógyszercégének, a Johnson&Johnson amerikai vállalatnak és a Beth Israel Deaconess Medical Centernek a közös fejlesztése [37] (ez utóbbi oltás mindössze egyetlen dózist igényel). A vektortechnika a leggyakrabban használt génmanipulációs eljárás alapul: egy adott (jelen esetben a tüskefehérje gyártásáért felelős) génszakaszt beszerkesztenek egy ártalmatlan vírusba. Az inokulációt követően a módosított vírus vagy ráveszi a gazdasejtet, hogy az tüskefehérjét gyártson (nem replikáló vírusok), vagy ezek az ártalmatlan vírusok lassan replikálódnak, és nem okoznak ugyan szisztémás fertőzést (replikáló vírusok), de maguk fejlesztenek koronavírus-specifikus tüskefehérjét a felszínükön. Az immunrendszer mindkét esetben felismeri a betolakodókat, és elpusztítja azokat.

Vektorként a leggyakrabban valamilyen humán vagy állati adenovírust (vagy módosulatát) használnak azok egyszerű szerkezete és könnyű manipulálhatósága folytán. Az orosz Gamaleya Intézet által fejlesztett Szputnyik V két különböző, humán adenovírus-vektort alkalmaz (Ad5 és Ad26), amelyeket két dózisban kell inokulálni. Az Oxford/AstraZeneca által fejlesztett vakcina egy nem replikáló csimpánz-adenovírusvektort tartalmazó konstrukció (az oltás 24 000 önkéntes adatait feldolgozó vizsgálatot követően kapott engedélyt), és az eddigi eredmények alapján 70%-os hatékonyságúnak tűnik. A Merck/Themis Bioscience/Institut Pasteur által jegyzett, 2/3. fázisban tartó vakcinajelöltje [38] a kanyaróvírus egyik laboratóriumi gyengített törzsét használja vektorként. Az mRNS-alapú vakcinákkal szemben a vektorvakcinákat elég 2–8 °C-on tárolni, így azok logisztikája és ára is lényegesen kedvezőbb.

## Új kutatási irányok

Jóllehet a legtöbb, jelenleg használatos vakcinát intramuscularis alkalmazásra fejlesztették ki, már eddig is léteztek alternatív, például mucosán (orrspray, enterális tabletta) keresztüli immunizálást célzó termékek. A legismertebbek talán a polio ellen alkalmazott cseppek, illetve az influenza elleni orrspray-készítmények [39]. Tekintve, hogy a mucosális immunitás a SARS-CoV-2 esetében is központi szerepet játszik, hamar felmerült az igény, hogy egy esetleges, nyálkahártyán keresztüli beviteli mód hatékonysága is felmérésre kerüljön [40]. Noha az eddigi eredmények biztatóak [41], ezek a vakcináti-

pusok egyelőre a várható terápiás repertoárnak csupán apró szeletét alkotják. A legfőbb kihívást a fejlesztés során elsősorban a kívánt antigén stabil formában való tartása jelenti, továbbá a megfelelő erősségű immunválasz kiváltásához is különböző adjuváns-összetevőkre lehet szükség. További nehézséget jelent, hogy a klasszikus gyártási eljárásokat az évek során a parenteralis forma előállítására optimalizálták, így az egyéb beviteli formák termelési kapacitása sokkal korlátozottabb.

Ígéretes kutatási irányoknak tűnik az egészségügyi szakmáknak segítségét nem igénylő, akár laikusok által is alkalmazható adminisztrációs utak feltérképezése is. Ide sorolható például az Inovio™ fázis 1. stádiumban lévő kutatása, amelynek során a szintén általuk kifejlesztett DNS-plazmid-alapú oltóanyag hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálják egy speciális elektroporációs eszközzel történő intradermalis alkalmazást követően [42], vagy a Pittsburghi Orvosi Egyetem által kifejlesztett, szintén intradermalis antigénbejuttatást lehetővé tevő, bőrre felhelyezhető „microneedle array” tapasz is [43].

Az Inovio™ előbb említett INO-4800 oltóanyaga nemcsak az intradermalis beviteli út tekintetében számít úttörőnek, hanem a DNS-plazmid hatóanyag használata miatt is, ugyanis ez idáig ilyen technológiát alkalmazó humán vakcina még nem került engedélyezésre. A „csupasz” DNS-plazmid könnyedén bejuttatható a szervezetbe, ahol az APC révén képes stimulálni a (CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup>) T-sejteket, illetve megindítani az antitesttermelést. Az egyelőre kérdéses, hogy az így kiváltott immunválasz mennyire tartós, vagy esetleg szükséges-e különböző adjuvánsmolekulák alkalmazása, továbbá aggodalomra adhat okot, hogy a plazmid – kis valószínűséggel ugyan, de – beépülhet a gazdasejt DNS-ébe, ellenőrizhetetlen génexpressziót okozva.

Szintén érdemes megemlíteni, hogy egyre nagyobb számú bizonyíték enged következtetni arra, hogy a már forgalomban lévő vakcinák nem specifikus, heterológ immunmoduláló hatása is statisztikailag szignifikáns lehet (repurposing). A talán legszélesebb körben vizsgált és a korábbi hónapokban jelentős médiafigyelmet is kiváltó ilyen oltás a tuberkulózis ellen alkalmazott Bacillus Calmette–Guérin (BCG-) vakcina, amely a kísérletek során emberben is képes volt modulálni a vírusok elleni, monocytákhoz, illetve természetes ’killer’ T-sejtekhez kötött, nem specifikus immunválaszt [44]. Sajnos az eddigi, SARS-CoV-2-re irányuló kutatások eredményei elentmondásosak, így jelenleg rutinszerűen nem ajánlható a BCG-vakcina ilyen irányú alkalmazása [45].

## Konspirációs elméletek

A Pfizer/BioNTech és a Moderna vakcinájának törzskönyvezése előtti napokban egy német, egy angol és egy amerikai orvos keresetet nyújtott be az európai és az amerikai gyógyszerhatóságoknak, az engedélyezési folyamat azonnali felfüggesztését kérve. Kérvényükben az igazságot vegyítették alaptalan állításokkal, megalapo-

## 2. szövegdoz | A beadványozók szakmai profilja

A petíciót jegyző német orvos 47 éves, közegészségügyi tapasztalattal rendelkezik (egy cikket jegyez a PubMed-en). Először a H1N1-járvány ügyében exponálta magát, és azóta is a Big Pharma felelősségét feszegeti az exponenciálisan emelkedő egészségügyi költségek háttérében. A Transparency International Germany, amelynek vezetőségi tagja volt, megszakította vele a kapcsolatot 2020 márciusában a COVID-19-járvánnyal kapcsolatos radikális/konspirációs nézetei miatt. Jelenleg az Európai Parlament egészségügyi bizottságának aktív tagja [46]. Angol szerzőtársa a Pfizer volt alkalmazottja, a gyógyszeres- és allergológiai/légúti portfóliójának kutatás-fejlesztési igazgatója volt. Amióta az orvos útjai elváltak az amerikai cégtől (megszűnt a cég angliai telephelye), saját gyógyszerkonzultáns cégeinek vezetésével foglalkozik [47]. A kutató 13, allergológiai témájú cikket jegyez a PubMed-en, 40 dokumentumot a Scopuson (citáció 975, h-index = 19). Az amerikai hatóságok felé benyújtott kérvényt jegyző orvos is jól ismert az amerikai járványügyi hatóságok előtt [48]. A patológus korábban már beperelte az amerikai járványügyi hatóságot (Centers for Disease Control and Prevention) a saját fejlesztésű Lyme-tesztjének elutasításáért, és 2020 márciusa óta kérdőjelezi meg az FDA által jóváhagyott RT-PCR-tesztek klinikai alkalmazhatóságát. Az *International Journal of Geriatrics and Rehabilitation* lapban közzétett [49] (a lap nem indexált a PubMed-en), 20 referenciamintát feldolgozó cikkében arra a következtetésre jutott, hogy az indexeszt pontossága megkérdőjelezhető (30% fals pozitív, 20% fals negatív). A kutató 26 indexált cikket jegyez a PubMed-en, 24-et a Scopuson (citáció 175, h-index = 6), az általa jegyzett labor profilja a validálód DNS-tesztek fejlesztése (az eljárás nem védhető le).

zott tények kontextusból való kiragadásával kavarták fel a közvéleményt. A bizonyítékokon alapuló klinikai/kritikai szemléletnek (evidence-based medicine – EBM) megfelelően vettük górcső alá állításait. A 2. szövegdozban olvasható a triumvirátus szakmai profilja. Magyarországon egy nonprofit szervezet, az Orvosok a Tisztánlátásért Egyesület képvisel hasonló nézeteket.

A beadvány 11 pontban foglalta össze a három orvos észrevételeit, akiknek nézőpontja szerint egyik gyógyszer-cég sem tudja hitelt érdemlően bizonyítani oltása hatékonyságát. Érvelésük szerint a 3-as fázisú tanulmányok több szempontból sértik az EBM alapelveit, mert egyrészt a fázisú sóoldat alapú placebóval történő vizsgálatok nem tesznek eleget a „kettős vak” próba lényegének, hiszen a betegek a második nap végére nagy valószínűséggel már tudják, hogy nem valós oltást kaptak (hiszen nincsenek oltáshelyi/szisztémás reakcióik). Ez egyrészt ún. Hawthorne-hatást indukál, másrészt alapvetően ellehetetleníti az ún. „intention-to-treat” analízist, és teret adhat statisztikai torzításnak (per protokoll analízis). Placebo helyett egy másik, reaktogén vakcinával történő oltás valószínűleg kiküszöbölhette volna ezt a problémát, de mivel bármilyen vakcina keresztreakciója/immunmodulátori hatása a SARS-CoV-2-fertőzéssel

ismeretlen, másik oltás kontrollként történő beadása jelentős, statisztikailag valószínűleg nehezen modellezhető bizonytalanságot okozott volna.

A beadványt jegyző orvosok metodológiai hibaként rótták fel továbbá, hogy a 3. fázisú tanulmányok végpontjaként megjelölt, „súlyos, szövődeményekkel járó” betegség megállítását egyik kísérlet sem tudta igazolni, egyrészt a vizsgálat statisztikai erejének hiánya miatt (egy tanulmány statisztikai ereje a betegek számán, a vizsgált hatás előfordulásának gyakoriságán és annak klinikai jelentősége segítségével számítható). A jelenleg lefolytatott, 3-as fázisú tanulmányok közül egyik sem tudott annyi résztvevőt bevonni, amennyi lehetővé tette volna a súlyos szövődemények szignifikáns csökkenésének igazolását. Ezt a pontot korábban már a *British Medical Journal* szerkesztője is felvetette [50]. A statisztikailag szükséges esetszám bevonása valószínűleg aránytalanul növelte volna a vizsgálatok költségeit, elnyújtotta volna a vizsgálatokat. A jelen járványügyi helyzetben sem a cégek, sem a kormányok nem vállalták ennek ódiáját. Másrészt a beadvány a vizsgálatok hatékonysági eredményeinek újraszámolását követelte, arra hivatkozva, hogy az oltások által demonstrált mutatók valószínűleg valótlan adatokon alapulnak. A vizsgálatok végpontjai között ugyanis a cégek azt demonstrálták, hogy a vizsgálati és a placebo csoportban hány embernél jelentkeztek (leginkább enyhe) tünetek, valamint a tünetet produkáló résztvevők közül hány esetben volt kimutatható a vírus-mRNS jelenléte. Sajnos az egyes centrumok különböző RT-PCR-tesztekkel végezték a vírus kimutatását (amelyek egymással nem vethetők össze). A beadvány szerint a módszer esetlegessége és magas pontatlansága miatt (hiányzó keresztvalidálás és hiányzó, DNS-szekvenciával történő hitelesítés) ezeknek az eredményeknek a validitása megkérdőjelezhető. A beadvány felrója mind az európai, mind az amerikai gyógyszerhatóságoknak, hogy a korábbi vakcina-törzskönyvezési eljárásokkal ellentétben a SARS-CoV-2 esetében nem követelték meg az adatok pontos validálását. A felvetések jogosak, pandémiás környezetben azonban valószínűleg sem pragmatikus, sem etikai szempontból nem vállalható a hatékonyság vizsgálatának lassítása. Csak az összehasonlíthatóság érdekében jegyezzük meg, hogy a jelenleg teljes törzskönyvvel rendelkező oltások hatékonysága jelentősen elmarad az új SARS-CoV-2-vakcináétól: például a bárányhimlőoltás hatékonysága 82% [51], az influenzavakcináké mindössze 70% körüli [52], azaz még az eredmények teljes körű validálását követő, potenciálisan gyengébb eredmények is valószínűsíthetően megfelelnek majd az iparági hatékonysági standardoknak.

A beadvány szerzőinek az oltások biztonságosságát illetően is voltak aggályaik. A Pfizer/BioNTech vakcinájának nanopartikuluma polietilén-glikolt (PEG) tartalmaz, amely a konteó szerzői szerint nemcsak súlyos mérgező, de szerintük az emberi szervezet a PEG ellen 70%-ban képes ellenanyagot termelni. A hangzatos vádakkal ellentétben a védőoltás egyrészt nem tartalmaz toxikus meny-

nyiségű PEG-et [53], másrészt a jelen cikk szerzői sem találtak magas evidenciaszintű irodalmi adatot a 70%-os gyakoriságú szenzitizációra. Vakcinológiai adatok arra utalnak, hogy a PEG ellen valóban képes a humán szervezet ellenanyagot termelni (amely elviekben ronthatja a vakcinák hatékonyságát), a gyártók azonban ezt figyelembe véve állapítják meg a vivő- és hatóanyag arányait (ez jogvédelem alatt áll) [54]. A beadványozók azt is vélelmezték, hogy az oltóanyagban szereplő mRNS kereszt-immunitást okozhat bizonyos placentafehérjékre, növelve a meddőség kockázatát. A BioNTech cáfolta ezt a kijelentést, és szerintük a termelt fehérjék mérete nem éri el az immunogenitás határát, ezért a placentaris fehérjék elleni immunreakció elképzelhetetlen [55]. A triumvirátus felvetette továbbá azt is, hogy a védőoltásban egy tengeri gerinctelen fluoreszcens fehérjeje is szerepel. Az oltást jegyző Karikó Katalin (és Nobel-díj-várományos) ezzel szemben azt nyilatkozta, hogy a vakcina csak növényi nukleotidokat tartalmaz, állati eredetű fehérje nincs benne [56].

A fentieknél súlyosabb biztonsági kérdést jelent azonban az a felvetés, hogy az mRNS-vakcinák esetében a potenciálisan nem megfelelő immunogenitás miatt elképzelhető ún. nem neutralizáló ellenanyagok termelése. Ez a vakcinológiában (és egyes fertőző betegségekben, mint például a Dengue-láz) ismert jelenség következtében fellépő, az első expozíciót követő enyhe lefolyású kórkép a kórokozóval történő ismételt találkozáskor a szervezetben súlyos reakciót vált ki. A SARS-CoV-1-vakcina tesztelése kapcsán majmokban leírtak hasonló reakciót, a jelen oltások tesztelésekor azonban eddig nem került dokumentálásra ilyen, 'antibody-dependent enhancement' (ADE) [57]. Az egyelőre nem ismert, hogy a COVID-19 kapcsán tapasztalt citokinvihar milyen immunológiai háttérrel alakul ki, van-e köze az ADE-jelenséghez. Az azonban megnyugtató, és két hónap oltási tapasztalatai alapján elmondható, hogy az oltottak körében nem magasabb a súlyos légzőszervi szövődmények aránya. Pontos adatokat a Pfizer 2021 májusában fog publikálni.

## Következtetés

A SARS-CoV-2 gyors terjedése, epidemiológiai és gazdasági hatásai korábban nem tapasztalt intézkedéseket eredményeztek. Az alkalmazott genetika és a nanotechnológia eredményeinek kombinációjával nyolc hónap alatt forradalmian új védőoltások kerültek tömeggyártásra. Három védőoltás veszélyhelyzeti engedélyezésével 2020 decemberében több országban is megkezdődhetett a populációsztintű oltókampanyó. A következő hetekben, hónapokban Kínában és Oroszországban több tízmillió ember vehet fel saját fejlesztésű, tradicionális oltást. Fél éven belül közel egy tucat újabb védőoltás kerülhet majd piacra, és ennek hatására 2021 második felében remélhetőleg közel kerülünk a megfelelő mértékű nyájimmunitás kialakulásához, valamint a még nyitott

vakcinológiai kérdések megválaszolásához. A COVID-19-pandémia az új vakcinákkal és a közeljövő immunológiai terápiáival remélhetőleg felszámolható, és a tömeges fertőzésből származó konzekvenciák levonása után felkészültebben állhatunk majd csatasorba a kórokozókkal vívott harcban egy esetleges jövőbeli esemény bekövetkezésekor.

*Anyagi támogatás:* A szerzők nem részesültek anyagi támogatásban.

*Szerzői munkamegosztás:* X. G. adta az alapötletet, R. B. végezte az alapkutatót. A kézirat végső változatát Z. L. szerkesztette. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek anyagi érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Cherry JD. The chronology of the 2002–2003 SARS mini pandemic. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5: 262–269.
- [2] Chen WH, Tao X, Agrawal AS, et al. Yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain (RBD219-N1) formulated with aluminum hydroxide induces protective immunity and reduces immune enhancement. *Vaccine* 2020; 38: 7533–7541.
- [3] Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22: 4956–4961.
- [4] Kaur N, Singh R, Dar Z, et al. Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020 Jul 31: 104490. Doi: 10.1016/j.meegid.2020.104490. [Epub ahead of print]
- [5] Stefanelli P, Faggioni G, Lo Presti A, et al. Whole genome and phylogenetic analysis of two SARS-CoV-2 strains isolated in Italy in January and February 2020: additional clues on multiple introductions and further circulation in Europe. *Euro Surveill.* 2020; 25: 2000305.
- [6] World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance. WHO, Geneva, 21 March 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>.
- [7] Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, et al. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct 14: 1–13. Doi: 10.1038/s41579-020-00461-z. [Epub ahead of print]
- [8] Axell-House DB, Lavingia R, Rafferty M, et al. The estimation of diagnostic accuracy of tests for COVID-19: a scoping review. *J Infect.* 2020; 81: 681–697.
- [9] World Health Organization. Nucleic acid testing (NAT) technologies that use real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) for detection of SARS-CoV-2. WHO, Geneva, 2020 Dec 14. Available from: <https://www.who.int/news/item/14-12-2020-who-information-notice-for-ivd-users>.
- [10] Public Health England. Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR. A guide for health protection teams. PHE, London, October 2020. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/926410/Understanding\\_Cycle\\_Threshold\\_Ct\\_in\\_SARS-CoV-2\\_RT-PCR\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/926410/Understanding_Cycle_Threshold_Ct_in_SARS-CoV-2_RT-PCR_.pdf).
- [11] European Centre of Disease Prevention and Control. Sequencing of SARS-CoV-2. Technical note. ECDC, Stockholm, 23 De-



- ember 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/sequencing-of-SARS-CoV-2.pdf>.
- [12] Kaushal S, Rajput AS, Bhattacharya S, et al. Estimating the herd immunity threshold by accounting for the hidden asymptomatics using a COVID-19 specific model. *PLOS ONE* 2020; 15: e0242132.
- [13] Mahase E. Vaccinating the UK: How the COVID vaccine was approved, and other questions answered. *BMJ* 2020; 371: m4759.
- [14] Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. Briefing document Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. FDA, Silver Spring, MD, December 10, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/144245/download>.
- [15] Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Emergency Use Authorisation (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). FDA, Silver Spring, MD, December, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/144637/download>.
- [16] Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021; 397: 72–74.
- [17] Birnbaum M, Rowland C, Ariès Q. Europe is paying less than U.S. for many coronavirus vaccines. *The Washington Post*, 19 December 2020. Available from: [https://www.washingtonpost.com/world/eu-coronavirus-vaccines-cheaper-than-united-states/2020/12/18/06677e34-4139-11eb-b58b-1623f6267960\\_story.html](https://www.washingtonpost.com/world/eu-coronavirus-vaccines-cheaper-than-united-states/2020/12/18/06677e34-4139-11eb-b58b-1623f6267960_story.html).
- [18] World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO, Geneva, 15 January 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [19] Halabi S, Heinrich A, Omer SB. No-fault compensation for vaccine injury – the other side of equitable access to Covid-19 vaccines. *N Engl J Med*. 2020; 383: e125.
- [20] Davidson H. China's COVID 19 vaccine. *The Guardian*, 20 November 2020. Available from: <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/20/china-has-given-almost-a-million-people-experimental-covid-vaccine-says-company>.
- [21] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of inactivated SARS-CoV-2 vaccines (Vero Cell) in healthy population aged 18 years old and above (COVID-19). Last update: 30 October 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510207?term=united+arab+emirates&cond=covid+19&draw=2&rank=8>.
- [22] ClinicalTrials.gov. A study looking at the efficacy, immune response, and safety of a COVID-19 vaccine in adults at risk for SARS-CoV-2. Last update: 8 January 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04611802?term=mexico&cond=covid+vaccine&draw=2&rank=1>.
- [23] Cohen J. Russia's claim of a successful COVID-19 vaccine doesn't pass the 'smell test,' critics say. *Science*, 11 November 2020. Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2020/11/russia-s-claim-successful-covid-19-vaccine-doesn-t-pass-smell-test-critics-say>.
- [24] ClinicalTrials.gov. An efficacy and safety clinical trial of an investigational COVID 19 vaccine (BBV152) in adult volunteers. Last update: 25 November 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481?term=vaccine&cond=Covid19&cntry=IN&draw=2&rank=2>.
- [25] ClinicalTrials.gov. Clinical trial to assess safety and immunogenicity of Gam-COVID-Vac combined vector vaccine for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Last update: 23 November 2020. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04640233?term=sputnik&cond=Covid19&draw=2&rank=4>.
- [26] Serum Institute of India. Available from: <https://www.seruminstitute.com>.
- [27] National Institutes of Health. Phase 3 trial of Novavax investigational COVID-19 vaccine. NIH, Bethesda, MD, 28 December 2020. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-trial-novavax-investigational-covid-19-vaccine-opens>.
- [28] ClinicalTrials.gov. A study looking at the effectiveness, immune response, and safety of a COVID-19 vaccine in adults in the United Kingdom. Last update: 17 November 2020. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995?term=novavax&cond=Covid19&draw=2>.
- [29] Department of Health and Social Care. Statement from the UK Chief Medical Officers on the prioritisation of first doses of COVID-19 vaccines. Press release, 30 December 2020. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/statement-from-the-uk-chief-medical-officers-on-the-prioritisation-of-first-doses-of-covid-19-vaccines>.
- [30] BBC News. Coronavirus: Israel leads vaccine race with 12% given jab. 3 January 2021. Available from: <https://www.bbc.com/news/world-55514243>.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention. What is an adjuvant and why is it added to a vaccine. CDC, Atlanta, GA, 14 August 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>.
- [32] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines. A new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018; 17: 261–279.
- [33] Karikó K. In vitro transcribed mRNA therapeutics: Out of the shadows and into the spotlight. *Mol Ther*. 2019; 27: 691–692.
- [34] Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. *BioRxiv* 2020. 11. 15. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>.
- [35] O Murchu E, Byrne P, Walsh KA, et al. Immune response following infection with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: a rapid review. *Rev Med Virol*. 2020 Sep 23: e2162. Doi: 10.1002/rmv.2162. [Epub ahead of print]
- [36] Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, et al. Safety and immunogenicity of a 2-dose heterologous vaccination regimen with Ad26, ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccines: 12-month data from a phase 1 randomized clinical trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis*. 2019; 220: 46–56.
- [37] Mahase E. Covid-19: Johnson and Johnson vaccine trial is paused because of unexplained illness in participant. *BMJ* 2020; 371: m3967.
- [38] ClinicalTrials.gov. A study to assess safety, tolerability, and immunogenicity of V591 (COVID-19 vaccine) in healthy participants (V591-001). Last update: 7 December 2020. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04498247?term=merck&cond=Covid19&draw=2&rank=6>.
- [39] Pattani A, Malcolm K. Mucosal vaccination. Available from: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/vaccines-and-therapeutics/mucosal-vaccination>.
- [40] Moreno-Fierros L, García-Silva I, Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20: 831–836.
- [41] Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell* 2020; 183: 169–184. e13.
- [42] ClinicalTrials.gov. Safety, tolerability and immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in healthy volunteers. Last update: 15 January 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>.
- [43] Kim E, Erdős G, Huang S, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: immunogenicity and rapid translational development. *EbioMedicine (Lancet)* 2020; 55: 102743.
- [44] Moorlag SJ, Arts RJ, van Crevel R, et al. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25: 1473–1478.

- [45] Kinoshita M, Tanaka M. Impact of routine infant BCG vaccination on COVID-19. *J Infect.* 2020; 81: 625–633.
- [46] Wikipedia. Wolfgang Wodarg. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Wolfgang\\_Wodarg](https://en.wikipedia.org/wiki/Wolfgang_Wodarg).
- [47] Scopus preview. Yeadon, Michael. Available from: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7006032026>.
- [48] Scopus preview. Lee, Sinhang. Available from: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56529645000>.
- [49] Lee SH. Testing for SARS-CoV-2 in cellular components by routine nested RT-PCR followed by DNA sequencing. *Int J Geriatr Rehab.* 2020; 2: 69–96.
- [50] Droshi P. Will Covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *BMJ* 2020; 371: m4037.
- [51] Wang L, Zhu L, Zhu H. Efficacy of varicella (VZV) vaccination: an update for the clinician. *Adv Vaccines* 2016; 4: 20–31.
- [52] Dawood FS, Chung JR, Kim SS, et al. Interim estimates of 2019–20 seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, February 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69: 177–182.
- [53] Jang HJ, Shin CY, Kim KB. Safety evaluation of polyethylene glycol (PEG) compounds for cosmetic use. *Toxicol Res.* 2015; 31: 105–136.
- [54] Zhang P, Sun F, Liu S, et al. Anti-PEG antibodies in the clinic: current issues and beyond PEGylation. *J Control Release* 2016; 244: 184–193.
- [55] Dupuy B. No evidence that COVID-19 vaccine results in sterilization. *AP News*, 8 December 2020. Available from: <https://apnews.com/article/fact-checking-9856420671>.
- [56] El País. La madre de la vacuna contra la covid: “En verano podremos, probablemente, volver a la vida normal”. 27 December 2020. Available from: <https://elpais.com/ciencia/2020-12-26/la-madre-de-la-vacuna-contra-la-covid-en-verano-podremos-probablemente-volver-a-la-vida-normal.html>. [Spanish]
- [57] Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 1185–1191.

(Xantus Gábor dr.,  
e-mail: [gabor.xantus@gmail.com](mailto:gabor.xantus@gmail.com))

*„Aut vincere, aut mori.”*  
(Vagy győzni, vagy meghalni.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek.