

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Zhodnocení bezpečnosti očkování proti onemocnění
COVID-19

Evaluation of COVID-19 vaccinations' safety

MUDr. Roman Máčalík

Praha, 2024

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Preventivní medicína a epidemiologie
předseda oborové rady: doc. MUDr. Jan Polák, Ph.D.

Školící pracoviště: Ústav epidemiologie a biostatistiky
3. LF UK

Autor: MUDr. Roman Máčalík

Školitel: doc. RNDr. Marek Petráš, Ph.D.

Školitel konsultant (byl – li):

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne....

Obhajoba se koná dne...v...hod. kde....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě
3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Obsah

1.	SOUHRN	4
2.	SUMMARY	6
3.	ÚVOD	8
4.	CÍL STUDIE	9
5.	METODY	10
6.	VÝSLEDKY	11
7.	DISKUZE	14
8.	ZÁVĚR	17
9.	LITERATURA	18
10.	SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA	22

1. SOUHRN

Infekce SARS-CoV-2 byla poprvé hlášena v Číně na konci roku 2019. Kvůli jejímu rychlému rozšíření po celém světě, vysoké nakažlivosti a častému výskytu závažných multisystémových příznaků vedoucích k úmrtí byla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) v březnu 2020 vyhlášena pandemie. Naléhavá potřeba vyvinout účinnou vakcínu proti tomuto onemocnění vedla k zavedení nejen tradičních, ale také technologicky zcela nových vakcín, jako je mRNA-vakcína. Ve většině evropských zemí byl použit právě tento typ mRNA-vakcín. Jejich urychlený vývoj vyžadoval mimo jiné zvýšenou potřebu sledování také jejich bezpečnosti. Ta byla hlavním cílem naší prospektivní kohortové studie.

Do studie vedené od dubna 2021 do května 2022 bylo zařazeno 83 vojáků z povolání. Během 10 návštěv ve studii byli účastníci dotazováni na nežádoucí příhody, byl jim odebírán vzorek krve pro hematologické vyšetření a získání séra pro stanovení IgG-protilátek specifických proti S-proteinu SARS-CoV-2 a antinukleárních protilátek (ANA), antineutrofilních cytoplazmatických protilátek (ANCA) a protilátek proti apolipoproteinu A-1 (AAA1). Výsledky byly hodnoceny statistickými a analytickými metodami s ohledem na charakter veličiny. Byly prováděny na hladině významnosti 0,05 při oboustranném intervalu spolehlivosti.

Jakákoli nežádoucí příhoda dokumentovaná do sedmi dní se objevila u 71,1 % účastníků po první dávce a u 85,5 % účastníků po druhé dávce očkování. Po posilující dávce byl výskyt nežádoucích příhod registrován jen u 21 % účastníků, protože nebyli dotazováni bezprostředně nebo do sedmi dní po očkování. Nejčastěji hlášenou lokální reakcí byla bolest ramene po aplikaci vakcíny. Mezi celkovými reakcemi dominovaly únava, bolest hlavy a zimnice. Výsledky hematologického vyšetření ukázaly pokles leukocytů, lymfocytů, neutrofilů a trombocytů do jednoho až čtyř dní po aplikaci vakcíny obvykle nezávisle na počtu podaných dávek.

Naopak významné zvýšení hladin monocytů bylo zjištěno rovněž bezprostředně po očkování.

Nalezené změny počtu krevních elementů však byly pouze přechodného charakteru. Počty erytrocytů, bazofilů a eozinofilů nebyly očkováním významně ovlivněny. Očkování mRNA-vakcínou neukázalo zvýšené riziko positivity autoprotilátek ANA a ANCA. Incidence autoprotilátek AAA1 u očkováných jedinců nenaznačila spojitost s očkováním mRNA-vakcínami. Ukázalo se však, že míra přechodné AAA1-positivity dosáhla mezi účastníky studie 24,1 %. Ta navíc byla asociována s vyšším BMI a u obézních jedinců dosahovala až 47 %.

Postvakcinační protilátky anti-S IgG byly významně vyšší po první dávce u primoinfikovaných a po druhé dávce se koncentrace protilátek 20 300 BAU/mL mezi primoinfikovanými a imunitně naivními významně nelišily. Do 10 měsíců koncentrace protilátek klesla až na úroveň 4 600 BAU/mL. Po posilující dávce však koncentrace anti-S IgG maximálních hodnot nedosáhly. Během studie bylo zaznamenáno 22 průlomových infekcí, a to převážně u jedinců, kteří byli před očkováním imunitně naivní.

Na základě výsledků získaných během této studie lze potvrdit přijatelnou bezpečnost mRNA-vakcín. Vzhledem k relativně krátké době používání mRNA-vakcín je určitě vhodné dlouhodobé sledování nejenom již zmíněných bezpečnostních ukazatelů, ale případně i dalších dosud nepoužívaných parametrů.

2. SUMMARY

The SARS-CoV-2 infection was first reported in China in late 2019. Due to its rapid spread worldwide, high infectivity and frequent occurrence of severe multisystem symptoms leading to death, a pandemic was declared by the World Health Organization (WHO) in March 2020. The urgent need to develop an effective vaccine against this disease has led to the implementation of not only traditional vaccinees but also technologically novel ones such as the mRNA vaccine. This mRNA vaccines has been used in most European countries. Their accelerated development required an increased need to monitor their safety. Therefore, the main objective of our prospective cohort study was the safety of the mRNA vaccines. The study, conducted from April 2021 to May 2022, enrolled 83 professional soldiers. During the 10 study visits, participants were interviewed about adverse events, had blood samples drawn for hematologic examination, and serum was obtained for the determination of IgG antibodies specific for SARS-CoV-2 S protein and antinuclear antibodies (ANA), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), and apolipoprotein A-1 (AAA1) antibodies. The results were evaluated by statistical and analytical methods with respect to the nature of the variable. They were performed at a significance level of 0.05 with two-sided confidence intervals.

Any adverse event documented within 7 days occurred in 71.1% of participants after the first dose and in 85.5% of participants after the second dose of vaccination. After the booster dose, the occurrence of adverse events was registered in only 21% of participants because they were not interviewed immediately or within 7 days after vaccination. The most commonly reported local reaction was shoulder pain after vaccine administration. Fatigue, headache and chills were predominant among general reactions. Haematological results showed a decrease in leukocytes, lymphocytes, neutrophils and platelets within 1-4 days after vaccine administration,

usually irrespective of the number of administered doses. Conversely, a significant increase in monocyte levels was found immediately after vaccination.

However, the changes found in the number of blood elements were only transient in nature. The numbers of erythrocytes, basophils and eosinophils were not significantly affected by vaccination. Vaccination with the mRNA vaccine did not show an increased risk of ANA and ANCA autoantibody positivity. The incidence rate of AAA1 autoantibodies in vaccinated individuals did not show an association with mRNA vaccine vaccination. However, the rate of transient AAA1 positivity appeared to be 24.1% among study participants. Moreover, it was associated with higher BMI and was as high as 47% in obese individuals.

Post-vaccination anti-S IgG antibodies were significantly higher after the first dose in primoinfected subjects and after the second dose, antibody concentrations of 20,300 BAU/mL were not significantly different between primoinfected and immune naive subjects. Within 10 months, antibody concentrations decreased to a level of 4,600 BAU/mL. However, anti-S IgG concentrations did not return to their maximum values after the booster dose. During the study, 22 breakthrough infections were recorded, mostly in individuals who were immune naive before vaccination.

Based on the results obtained during this study, the acceptable safety of mRNA vaccines can be confirmed. Given the relatively short duration of use of mRNA vaccines, long-term monitoring not only of the aforementioned safety parameters but also, if necessary, of other parameters not yet used is certainly advisable.

3. ÚVOD

COVID-19 je vysoce infekční virové onemocnění způsobené koronavirem SARS-CoV-2. Od konce roku 2019 do listopadu 2023 bylo ve světě potvrzeno přes 656,6 milionu případů nákazy, včetně 6,88 milionu úmrtí spojených s tímto virovým onemocněním, a aplikováno přes 13,3 miliardy dávek vakcín proti koronaviru SARS-CoV-2.¹ Za stejné období bylo v České republice potvrzeno přes 4,67 milionu případů covidové nákazy zahrnujících přes 42 tisíc úmrtí v souvislosti s touto nákazou a aplikováno přes 19,5 milionu dávek vakcín.^{1, 2}

U většiny neočkovaných pacientů, kteří prodělali onemocnění COVID-19, přetrvávají specifické protilátky po dobu alespoň deseti měsíců.^{3, 4} Průběh onemocnění je však velmi individuální a záleží také na věku, celkovém zdravotním stavu a rizikových návycích jednotlivce.

Po celém světě se rozběhl vývoj různých typů očkovacích látek, včetně genetických, tzv. mRNA-vakcín, které jsou v dnešní době v naší zemi nejrozšířenější. Technologie mRNA je sice nová, ale není neznámá. Jejím vývoji se výzkum věnuje už přibližně 30 let.⁵ Přesto použití těchto vakcín v praxi bylo do vypuknutí pandemie COVID-19 jen ve fázi klinického testování. Proto jsme provedli tuto studii, která měla na základě zjištěných údajů přispět k hodnocení bezpečnosti očkování proti COVID-19 s mRNA-vakcínami. Studie byla vedena jako prospektivní kohortová, v jejím rámci se ověřovaly nejenom hladiny IgG-protilátek specifických proti spike proteinu SARS-CoV-2 po vakcinaci, ale souběžně se hodnotily také hematologické parametry, některé ukazatele autoimunitních onemocnění (ANA, ANCA, AAA1) a zaznamenaly se nežádoucí příhody, včetně průlomových infekcí v průběhu celé studie. Studie pod označením COVAC-BLOOD byla prováděna podle předem připraveného protokolu a data byla získávána od dubna 2021 do května 2022. Sérologická vyšetření byla provedena po ukončení sběru krevních vzorků.

4. CÍL STUDIE

Potřeba rychle proočkovat obyvatelstvo při limitovaných dodávkách mRNA-vakcín si vyžádala prioritizaci obyvatelstva podle stupně ohrožení. V prvních měsících byla upřednostněna nejstarší populace obyvatelstva spolu se zdravotníky, tedy profesemi v přední linii čelícími nejvyššímu tlaku možné expozice šířící se infekce. Protože do stejné kategorie jako zdravotníci patří také vojáci, jejich očkování bylo zahájeno už v jarních měsících roku 2021.

Přestože mRNA-vakcíny vykazovaly dobrou a přijatelnou bezpečnost doloženou do té doby provedenými klinickými studii, přetrvávala potřeba dalšího sledování všech nežádoucích příhod zaznamenaných po očkování obyvatelstva, včetně provádění observačních studií. Proto jsme se rozhodli provést tuto kohortovou studii, vedenou u vojáků z povolání, která měla za cíl primárně zhodnotit bezpečnost očkování mRNA-vakcínami.

Kromě standardního měření frekvence nežádoucích příhod, a to jak vyžádaných, tak náhodných, jsme sledovali v předem stanovených časových bodech změnu hematologických parametrů. Zařazeným účastníkům bylo odebíráno sérum, a to pro zhodnocení případných autoprotilátek a specifických protilátek proti S-proteinu indukovaných tímto očkováním. Proto jsme jako sekundární cíl zvolili zhodnocení postvakcinační imunity v několika časových bodech. Mimoto surveillance laboratorně potvrzeného onemocnění COVID-19 nám umožnila vyhodnotit efekt očkování s ohledem na průlomové infekce u jedinců, kteří byli pouze očkováni, a u jedinců očkových po předchozím onemocnění COVID-19.

5. METODY

Do prospektivní kohortové studie byli zařazeni výhradně vojáci z povolání zastávající v armádě různé pozice, jako jsou piloti, palubní průvodčí, pozemní technický personál a další, kteří patří pod základnu dopravního letectva v Praze.

Celkem bylo plánováno 10 návštěv, do kterých se nezapočítalo očkování proti COVID-19, které každý účastník studie podstoupil v očkovacím centru, tj. mimo místo vedení studie. Návštěvy před očkováním mohly být provedeny ve stejný den jako očkování nebo až o šest dní dříve.

Uspořádání časových milníků studie bylo nastaveno tak, aby odráželo rozdílný časový interval mezi dvěma dávkami základního očkování, ať už způsobený konkrétní vakcínou, nebo v důsledku opožděného očkování. Proto byl čas očkování první a druhou dávkou vždy volen jako nula a další návštěvy se odpočítávaly od příslušného očkování první nebo druhou dávkou.

Posilující očkování booster-dávkou nebylo primárně plánováno, bylo však uvažováno jako přípustné. V případě, že k němu došlo, nebylo hodnoceno v analogii prvních dvou dávek, ale pouze v rámci poslední návštěvy studie, protože ne všichni účastníci studie toto očkování podstoupili. Proto výsledky očkování třetí dávkou byly pouze dokumentující případný rozdíl u booster- a primoočkovaných účastníků.

Při každé návštěvě byl naplánován odběr vzorku krve pro stanovení hematologických parametrů a získání séra. Každý účastník byl během návštěv po očkování dotazován na nežádoucí příhody a sám vypovídal o jakékoli zdravotní události, ke které došlo mezi předešlou a aktuální návštěvou.

Při první návštěvě bylo provedeno fyzikální vyšetření, stanovena osobní anamnéza, zaměřená na kouření, diety, souběžná onemocnění, včetně užívání souběžné léčby. Vitální parametry byly měřeny při první a páté návštěvě.

6. VÝSLEDKY

Během studie byly nežádoucí příhody zaznamenány u 71 (85,5 %) subjektů nezávisle na počtu podaných dávek. Oproti četnosti příhod po druhé dávce se jejich frekvence po třetí dávce významně snížila. Intenzita reakcí byla hodnocena jako mírná nebo průměrná.

V rámci hematologie došlo po aplikaci obou dávek k významnému poklesu mediánu leukocytů. Pokles absolutních počtů byl pozorován u lymfocytů a neutrofilů. Oproti tomu monocyty vykazovaly krátkodobý nárůst. Počty trombocytů se po očkování významně snížily. Všechny tyto změny byly pouze krátkodobého a přechodného charakteru. Vliv mRNA-vakcín na erytrocyty, hematokrit, bazofily a eosinofily byl minimální.

Po očkování nebyl zjištěn významný rozdíl ANA-pozitivity u imunitně naivních a primoinfikovaných. Přítomnost autoprotilátek ANCA nebyla odhalena u žádného účastníka.

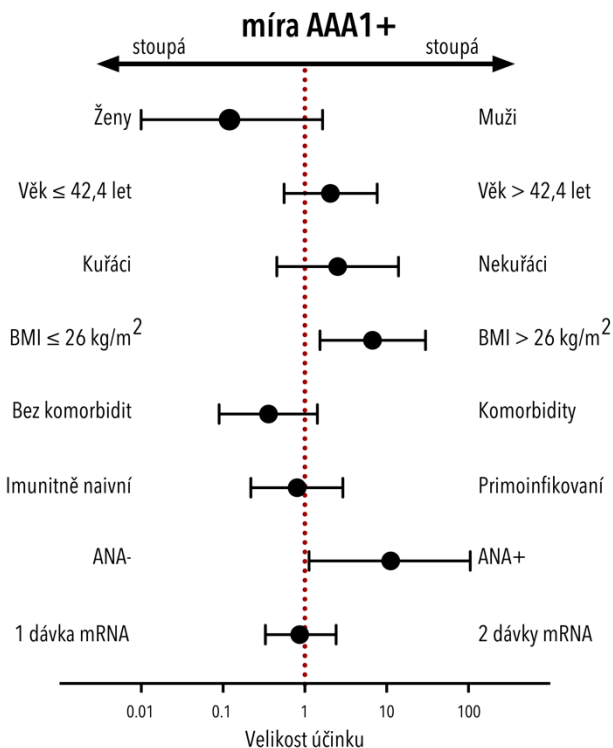
Celková kumulativní míra AAA1-pozitivity dosáhla 24,1 %, tj. 20 subjektů mělo alespoň jeden pozitivní vzorek séra během studijního sledování. Tato zjištěná míra byla prokazatelně významná, protože byla větší než 10 % se silou testu > 85 % na celém studijním souboru, tj. velikost vzorku studie byla pro tento nálezn dostatečná.

Logistická regrese AAA1-pozitivity zahrnující faktory pohlaví, věk, BMI, souběžné onemocnění, předešlé onemocnění COVID-19 a pozitivitu autoprotilátek ANA před očkováním ukázala její asociaci s vyšším BMI a s přítomností autoprotilátek ANA (graf 1).

Pozitivní hladiny AAA1 IgG byly častěji zjištěny u subjektů s BMI > 26 kg/m² než u subjektů s nižším BMI. Analýza senzitivity potvrdila, že míra AAA1+ 28,9 % (95% CI: 15,4–45,9 %) u 38 subjektů s nadváhou s BMI 25 až 30 kg/m² (p = 0,020) a 46,7 % (95% CI: 21,3–73,4 %) u 15 obézních subjektů s BMI > 30 kg/m² (p = 0,002) byla významně vyšší než u 6,7 % (95% CI: 0,8–22,1 %) u 30 účastníků s normální tělesnou hmotností BMI < 25 kg/m².

Celkem 10 subjektů s ANA-protilátkami detekovanými před očkováním dosáhlo míry AAA1+ 40,0 % (95% CI: 12,2–73,8 %) ve srovnání s 21,9 % (95% CI: 13,1–33,1 %) u osob s absencí ANA-autoprotilátek. Adjustovaný poměr šancí aOR 0,10 (95% CI: 0,01–0,93) naznačoval případnou asociaci ($p = 0,043$).

Graf 1: Vliv zkoumaných faktorů na míru AAA1+



Obě dávky zajistily indukci anti-S IgG protilátek. Zatímco první dávka do zhruba čtyř týdnů indukovala hladinu protilátek

vyjádřenou geometrickým průměrem koncentrací (GMC) 3 200 BAU/mL (95% CI: 2 200–4 600 BAU/mL), očkování druhou dávkou zvýšilo tyto hladiny až na GMC = 20 300 BAU/mL (95% CI: 17 900 až 23 100 BAU/mL) o zhruba dva týdny později. Hladiny protilátek však dále významně klesly za asi 2,5 měsíce, tj. GMC = 8 000 BAU/mL (95% CI: 6 800–9 500 BAU/mL).

Poslední odběr ukázal opětovný nárůst těchto hladin, jak dokumentoval GMC = 10 700 BAU/mL (95% CI: 8 100–14 200 BAU/mL). Uvedený nárůst byl způsoben očkováním třetí dávkou a průlomovou infekcí. Naopak u účastníků bez posilující dávky nebo průlomové infekce došlo k dalšímu významnému poklesu hladin protilátek anti-S, jak ukázaly GMC = 4 600 BAU/mL (95% CI: 1 000–20 900 BAU/mL) u původně imunitně naivních a GMC = 4 700 BAU/mL (95% CI: 1 800 až 12 200 BAU/mL) u primoinfikovaných před očkováním, které se vzájemně statisticky významně nelišily.

Průlomové infekce byly zaznamenány u 22 subjektů výhradně mezi 9. a 10. návštěvou. Odhad účinnosti dvoudávkového očkování proti infekci způsobené variantou Omikron byl 74,4 % u imunitně naivních a 76,4 % u původně primoinfikovaných. Jedna posilující dávka zvýšila ochranu u primoinfikovaných na 93,7 %, ale nezvýšila ochranu u imunitně naivních, tj. 32,3 %.

7. DISKUZE

Primárním cílem této studie byla bezpečnost očkování proti COVID-19 prováděného výhradně mRNA-vakcínami. Frekvence postvakcinačních nežádoucích příhod byla významně nižší po třetí – posilující – dávce než po první nebo druhé dávce. Nižší výskyt nežádoucích příhod po booster očkování v naší studii byl v rozporu s jinými studiemi, ve kterých se autoři cíleně zaměřili na jejich hodnocení.^{6, 7} Pravděpodobným důvodem byla skutečnost, že jsme se soustředili na hodnocení úplného očkování a v době, kdy jsme studii plánovali, nebyla potřeba dalších dávek národními autoritami uvažována. Bezprostřední výpověď účastníků očkovaných booster dávkou nebyla zajištěna, a proto byla soustředěna do poslední návštěvy ve studii. Účastníci tak vypovídali jen o těch reakcích, které si s několikátýdenním odstupem ještě pamatovali, což mohlo vést k informačnímu zkreslení.

V krevním obraze se ukázalo, že lymfocyty a leukocyty vykazovaly přechodné bezprostřední snížení dokumentované do jednoho až tří dní po očkování jak první, tak druhou dávkou mRNA-vakcín. Nicméně do jednoho týdne se vrátily na původní hodnoty před očkováním. Mechanismus leukopenie vzniklé po očkování mRNA vakcínami není přesně znám. Existuje však hypotéza, která naznačuje, že snížení celkového počtu bílých krvinek a s ním spojené nežádoucí příhody mohou být způsobeny spíše obecnou imunitní odpovědí než specifickým účinkem vakcíny.⁸ V rámci studie rané fáze mRNA vakcín byl u jiného mRNA kandidáta pozorován pokles počtu lymfocytů.⁹ Je možné, že leukopenie, kterou jsme zaznamenali po aplikaci mRNA vakcíny v této studii, byla více ovlivněna poklesem lymfocytů než neutrofilů. Přechodný vzestup monocytů zaznamenaný po obou dávkách vakcíny byl popsán i v jiných publikacích.^{10, 11} Důvodem jsou krátkodobé epigenetické změny v monocytech a s tím související dočasné zesílení odpovědi IFN typu I.¹² Přímý vliv mRNA vakcín na erytrocyty nebo na hematokrit jsme nepotvrdili. Na základě toho, že jsou

erytrocyty bezjaderné buňky neobsahující žádný genetický materiál, můžeme konstatovat, že ani nemohou být přímým cílem mRNA vakcín. Pokles počtu trombocytů v této studii je v souladu s obdobným nálezem jiných publikovaných studií.¹³ Důvodem může být zánětlivá reakce po očkování, která vede ke zvýšení makrofágy zprostředkované klírens a také ke snížení produkce trombocytů vedoucí až k trombocytopenii.¹³ Takové mechanismy byly už dříve předpokládány ve vztahu k idiopatické trombocytopenické purpře po virových infekcích (včetně SARS-CoV-2).¹⁴

Vznik autoprotilátek ANA a ANCA po očkování mRNA-vakcínami je považován za velmi vzácný, ale ne zcela vyloučený, jak naznačují některé studie.^{15, 16, 17, 18, 19} Nižší výskyt autoprotilátek ANA byl dokonce zaznamenán po očkování u imunitně naivních jedinců ve srovnání s primoinfikovanými.²⁰ Mechanismy týkající se asociace imunizace a rozvoje autoimunitních poruch nejsou dosud zcela objasněny.²¹

U subjektů s nadváhou a obezitou byly pozorovány různé trajektorie hladin AAA1 po očkování ve srovnání s těmi s normální tělesnou hmotností. Několik autoprotilátek, včetně AAA1, se podílí na rozvoji a progresi aterosklerózy a jejích komplikacích. Bylo prokázáno, že AAA1 IgG jsou biomarkerem a možná také mediátorem progresu aterogeneze.^{22, 23} Lze pouze spekulovat, zda autoprotilátky mohou, či nemohou v dlouhodobém horizontu nepřímo ovlivnit výskyt kardiovaskulárních příhod po mRNA-očkování u osob s nadváhou a obezitou.

Apolipoprotein A1 (ApoA1) je hlavní součástí lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL), který je považován za ateroprotektivní. Obezita je charakterizována stavem chronického zánětu nízkého stupně, který je klíčovou součástí aterosklerotického procesu a přispívá k rozvoji metabolických komplikací.²⁴ Oxidační stres a zánět související s aterosklerózou však vedou k oxidaci a dalším modifikacím ApoA1, což může vést ke změně ateroprotektivních vlastností ApoA1 na

proaterogenní.²⁵ Právě tato modifikace ApoA1 by mohla indukovat tvorbu ApoA1-protilátek (AAA1), které vykazují prozánětlivé vlastnosti.²⁶ Předpokládali jsme, že vliv očkování na pozitivní hladiny AAA1 IgG se projeví zvýšenou incidencí spíše po druhé než po první dávce vakcíny. Protože tomu tak nebylo, je asociace nepravděpodobná. Proto by v budoucnu mohlo být zajímavé studovat hladiny AAA1 nejen u očkovaných, ale i neočkovaných osob s ohledem na nadváhu či obezitu. Výsledky této studie poukázaly na možnou asociaci mírou AAA1+ a BMI, která může, ale nemusí interagovat s mRNA-očkováním. Podle našeho názoru by bylo zajímavé, aby tento nový vztah byl dále ověřen a studován.

Multivariantní analýza naznačila vztah mezi přítomnými protilátkami ANA a mírou AAA1+. Zda je tato asociace oprávněná, to bude třeba zkoumat na větších souborech, kam bude zařazeno více subjektů majících antinukleární protilátky tak, aby mohla být tato asociace potvrzena, nebo vyvrácena.

Ubývání protilátek anti-S IgG, pozorované v této studii, bylo konzistentní se zjištěním v jiných studiích, které sledovaly cíleně perzistenci postvakcinačních protilátek.^{27, 28}

Zjištěné průlomové infekce v naší studii byly v souladu s nálezy jiných studií, kdy skutečně varianta Omikron je schopna obcházet dosaženou imunitu po úplném i posilujícím očkování. To pak vede ke snížení ochranného efektu očkování.²⁹ Stále schází stanovení séroprotektivní meze protilátek, která by pomohla lépe predikovat dosaženou ochranu u jedince. Přestože byly publikovány studie, které se pokusily přiblížit se k této mezi a navrhnout ji, není jasné, jak je tato mez variabilní pro různé varianty infekce SARS-CoV-2.³⁰

Na základě výsledků této studie lze jednoznačně konstatovat, že měření s běžnými ukazateli, jako jsou frekvence časných reakcí, hematologické parametry a vybrané autoprottilátky, potvrdilo přijatelnou bezpečnost mRNA-vakcín. Přesto je toto hodnocení třeba doplnit dlouhodobým sledováním, včetně zahrnutí dalších, třeba i nových, dosud nepoužívaných bezpečnostních biomarkerů.

8. ZÁVĚR

Na základě výsledků této studie v souladu s dosavadními poznatky lze považovat očkování mRNA-vakcínami za přijatelně bezpečné. Navzdory vyšší četnosti zaznamenaných nežádoucích příhod nebyla zjištěna žádná závažná reakce ani reakce těžší intenzity. Přechodné a krátkodobé snížení leukocytů, lymfocytů a neutrofilů kompenzované zvýšením monocytů v rozsahu normálních hodnot nemá vliv na celkový zdravotní stav očkováního jedince. Přechodné snížení krevních destiček by sice mohlo představovat riziko trombocytopenie, nicméně dokumentovaný pokles v rozmezí normálních hodnot toto riziko eliminuje. Přítomnost nebo pozitivita vybraných autoprotilátek nebyla v jednoznačné asociaci s očkováním. Vyšší kumulativní míra positivity autoprotilátek proti apolipoproteinu A-1 byla odhalena u jedinců s nadváhou až obezitou. I když jejich pozitivita nebyla setrvalá, zůstává otázka, zda nejde o ukazatel zdravotních komplikací v pozdějším věku. Proto by bylo vhodné dále studovat a zkoumat přítomnost těchto specifických autoprotilátek v dalších studiích.

9. LITERATURA

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Accessed February 28, 2024. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. COVID-19: Přehled aktuální situace v ČR. Accessed February 28, 2024. <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>
3. Krátká Z, Fejt V, Kučera R, Fürst T, Zelená H. Protilátky po prodělaném onemocnění COVID-19 poskytují dostatečnou a dlouhodobou ochranu před reinfekcí. *Časopis Lékařů Čes.* 2021(5). Accessed February 28, 2024. <https://www.prolekare.cz/en/journals/journal-of-czech-physicians/2021-5-5/protilatky-po-prodelanem-onemocneni-covid-19-poskytuji-dostatecnou-a-dlouhodobou-ochranu-pred-reinfekci-128503/download?hl=cs>
4. Sarjomaa M, Diep LM, Zhang C, et al. SARS-CoV-2 antibody persistence after five and twelve months: A cohort study from South-Eastern Norway. *Alhoot MAM*, ed. *PLOS ONE*. 2022;17(8):e0264667. doi:10.1371/journal.pone.0264667
5. Szabó GT, Mahiny AJ, Vlatkovic I. COVID-19 mRNA vaccines: Platforms and current developments. *Mol Ther.* 2022;30(5):1850-1868. doi:10.1016/j.ymthe.2022.02.016
6. Hassan YAM, Daud Ali M, Al-Eid RR, et al. A retrospective evaluation of side-effects associated with the booster dose of Pfizer-BioNTech/BNT162b2 COVID-19 vaccine among females in Eastern Province, Saudi Arabia. *Vaccine.* 2022;40(49):7087-7096. doi:10.1016/j.vaccine.2022.10.009
7. Di Cosimo S, Lupo-Stanghellini MT, Costantini M, et al. Safety of third dose of COVID-19 vaccination in frail patients: Results from the prospective Italian VAX4FRAIL

- study. *Front Oncol.* 2022;12:1002168. doi:10.3389/fonc.2022.1002168
8. Sing C, Tang CTL, Chui CSL, et al. COVID -19 vaccines and risks of hematological abnormalities: Nested case–control and self-controlled case series study. *Am J Hematol.* 2022;97(4):470-480. doi:10.1002/ajh.26478
 9. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature.* 2020;586(7830):589-593. doi:10.1038/s41586-020-2639-4
 10. Flego D, Cesaroni S, Romiti GF, et al. Platelet and immune signature associated with a rapid response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2022;20(4):961-974. doi:10.1111/jth.15648
 11. Arunachalam PS, Scott MKD, Hagan T, et al. Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. *Nature.* 2021;596(7872):410-416. doi:10.1038/s41586-021-03791-x
 12. Yamaguchi Y, Kato Y, Edahiro R, et al. Consecutive BNT162b2 mRNA vaccination induces short-term epigenetic memory in innate immune cells. *JCI Insight.* 2022;7(22):e163347. doi:10.1172/jci.insight.163347
 13. Lee E, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV -2 vaccination. *Am J Hematol.* 2021;96(5):534-537. doi:10.1002/ajh.26132
 14. Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun.* 2021;121:102663. doi:10.1016/j.jaut.2021.102663
 15. Ghielmetti M, Schaufelberger HD, Mieli-Vergani G, et al. Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: A novel clinical entity? *J Autoimmun.* 2021;123:102706. doi:10.1016/j.jaut.2021.102706

16. Ishay Y, Kenig A, Tsemach-Toren T, et al. Autoimmune phenomena following SARS-CoV-2 vaccination. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:107970. doi:10.1016/j.intimp.2021.107970
17. Gen S, Iwai T, Ohnari S, Nobe K, Ikeda N. ANCA-Associated Vasculitis after Moderna COVID-19 Vaccination. Fujigaki Y, ed. *Case Rep Nephrol.* 2023;2023:1-5. doi:10.1155/2023/4906876
18. Thammathiwat T, Banjongjit A, lampenkhae K, Townamchai N, Kanjanabuch T. ANCA Associated Glomerulonephritis Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Series and Systematic Review. *Vaccines.* 2023;11(5):983. doi:10.3390/vaccines11050983
19. Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int.* 2021;100(2):473-474. doi:10.1016/j.kint.2021.05.017
20. Blank RB, Haberman RH, Qian K, et al. Low incidence and transient elevation of autoantibodies post mRNA COVID-19 vaccination in inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2022;62(1):467-472. doi:10.1093/rheumatology/keac322
21. Świerkot J, Madej M, Szmyrka M, et al. The Risk of Autoimmunity Development following mRNA COVID-19 Vaccination. *Viruses.* 2022;14(12):2655. doi:10.3390/v14122655
22. Vuilleumier N, Montecucco F, Hartley O. Autoantibodies to apolipoprotein A-1 as a biomarker of cardiovascular autoimmunity. *World J Cardiol.* 2014;6(5):314. doi:10.4330/wjc.v6.i5.314
23. Antiochos P, Marques-Vidal P, Virzi J, et al. Association between anti-apolipoprotein A-1 antibodies and cardiovascular disease in the general population: Results from the CoLaus study. *Thromb Haemost.* 2016;116(10):764-771. doi:10.1160/TH16-03-0248

24. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111-1119. doi:10.1172/JCI25102
25. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(4):222-232. doi:10.1038/nrcardio.2010.222
26. Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. ApoA1 and ApoA1-specific self-antibodies in cardiovascular disease. *Lab Invest.* 2016;96(7):708-718. doi:10.1038/labinvest.2016.56
27. Voutouri C, Hardin CC, Naranbhai V, et al. Mechanistic model for booster doses effectiveness in healthy, cancer, and immunosuppressed patients infected with SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci.* 2023;120(3):e2211132120. doi:10.1073/pnas.2211132120
28. Dodge MC, Cole M, Duffy ER, Werler MM, Kataria Y. Fifteen-Month Follow-Up of Anti-Spike Receptor-Binding Domain SARS-CoV-2 Antibodies among Healthcare Workers in Boston, MA. *J Appl Lab Med.* 2022;7(6):1430-1437. doi:10.1093/jalm/jfac056
29. Petráš M, Máčalík R, Janovská D, et al. Risk factors affecting COVID-19 vaccine effectiveness identified from 290 cross-country observational studies until February 2022: a meta-analysis and meta-regression. *BMC Med.* 2022;20(1):461. doi:10.1186/s12916-022-02663-z
30. Perry J, Osman S, Wright J, et al. Does a humoral correlate of protection exist for SARS-CoV-2? A systematic review. Huber VC, ed. *PLOS ONE.* 2022;17(4):e0266852. doi:10.1371/journal.pone.0266852

10. SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

1. publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

Máčalík R, Petráš M, Čelko AM, Chmátal P, Tlapák J, Dlouhý P, Malinová J, Lesná IK. BMI-Associated Anti-Apolipoprotein A-1 Positivity in Healthy Adults after mRNA-Vaccination against COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2023 Mar 16;11(3):670. doi: 10.3390/vaccines11030670. PMID: 36992254; PMCID: PMC10053701.
IF: 7.800/2022

Petráš M, Máčalík R, Janovská D, Čelko AM, Dáňová J, Selinger E, Doleček J, Neradová S, Franklová M, Dlouhý P, Rosina J, Lesná IK. Risk factors affecting COVID-19 vaccine effectiveness identified from 290 cross-country observational studies until February 2022: a meta-analysis and meta-regression. *BMC Med*. 2022 Nov 25;20(1):461. doi: 10.1186/s12916-022-02663-z. PMID: 36434597; PMCID: PMC9701077.
IF: 9.300/2022

Petráš M, Lesná IK, Večeřová L, Nyčová E, Malinová J, Klézl P, Nezvedová M, White RE, Máčalík R, Dáňová J, Čelko AM, Adámková V. The Effectiveness of Post-Vaccination and Post-Infection Protection in the Hospital Staff of Three Prague Hospitals: A Cohort Study of 8-Month Follow-Up from the Start of the COVID-19 Vaccination Campaign (COVANESS). *Vaccines (Basel)*. 2021 Dec 22;10(1):9. doi: 10.3390/vaccines10010009. PMID: 35062670; PMCID: PMC8779277.
IF: 7.800/2022

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

Petráš M, Dvořák V, Lomozová D, Máčalík R, Neradová S, Dlouhý P, Malinová J, Rosina J, Lesná IK. Timing of HPV vaccination as adjuvant treatment of CIN2+ recurrence in women undergoing surgical excision: a meta-analysis and meta-regression. *Sex Transm Infect.* 2023 Dec;99(8):561-570. doi: 10.1136/sextrans-2023-055793. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37553234; PMCID: PMC10715477.
IF: 3.600/2022