

Szakmai vélemény a koronavírus elleni harmadik oltás beadására vonatkozó, július 27-én kiadott hazai eljárásrendről – háttér, kritika és alternatíva

Dr. Balkányi László PhD, orvosi tudásmérnök

Dr. Falus András DSc, immunológus, professzor emeritus, akadémikus

Dr. Ferenci Tamás PhD, klinikai biostatistikus, habilitált egyetemi docens

Dr. Rékassy Balázs MSc, orvos, egészségügyi menedzser

Dr. Sarkadi Balázs DSc, kutatóorvos, akadémikus

Dr. Weltner János, orvos

Összefoglaló

A magyar lakosság mind jobb védettségének elérése és az oltási program iránti közbizalom erősítése érdekében a jelenlegi, nem transzparens módon létrejött, tudományos alátámasztás nélküli, több ponton aggályos eljárásrendet véleményünk szerint célszerű fejleszteni és pontosítani. Ehhez egy részletes szakmai véleményt készítettünk, melyben tisztázzuk a harmadik oltás orvosi indokait, kiemeljük a veszélyeztetett csoportokat, ismertetjük a harmadik oltás beadására vonatkozó immunológiai és – egyelőre kevés – empirikus adatot, valamint áttekintjük a nemzetközi gyakorlatot és prioritásokat.

Mindezek alapján, a **harmadik oltás** tekintetében a következő lépéseket javasoljuk:

- **Elsődleges feladat** a következő csoportok **védettségének biztosítása**:
 - az oltott, de valamilyen okból **antitest védettséggel nem rendelkezők**, valamint a **60 év feletti, Sinopharm vakcinával oltott idősök**
 - azok, akik **egyáltalán semmilyen oltást nem kaptak még**; mindehhez szükséges a vakcina visszautasítás **okainak jobb megértése**, az átoltottság területi, demográfiai, szocioökonómiai **egyenlőtlenségeinek feltárása**
 - **nagy kockázatú** (pl. immunhiányos vagy szervátültetett) betegek, fokozott kockázatnak kitett csoportok
- Ezekhez képest **másodlagos feladat** a további harmadik oltások általános populáció körében történő beadása. Javasolt egy **teljes transzparencia** mellett működő, független **szakértői grémium felállítása**, mely a harmadik oltás kérdését, illetve a betegségen átesettek oltásának kérdését folyamatosan vizsgálja, és **tudományos bizonyítékokon nyugvó** javaslatokat tesz.
- A lakosság tájékoztatására és a szakértői grémium munkájának támogatására szükséges módszertanában **transzparens**, a **szakma szabályainak megfelelő** tudományos vizsgálatok lefolytatása és az eredmények **folyamatos, nyilvános közlése** az **oltások hatásosságáról** (mind a klinikai hatásosságról, mind a neutralizáló antitestválaszról), minden használt oltás esetén.

Az állásfoglalás teljes anyaga a

https://drive.google.com/file/d/1Vq7-exvPhXPv6h9uL-HTvVggUkbbP_p7/view

címen érhető el.

Bővebb információ a mellékelt táblázatban és a részletes szakmai anyagban található. A szerzők szakmai észrevételeket, csatlakozási szándékot a rekassy@t-online.hu email címen örömmel vesznek.

VIZUÁLIS ÖSSZEFOGLALÓ A JAVASOLT OLTÁSI TERVHEZ

A lenti javaslatok részletes magyarázatát és tudományos alátámasztását ld. a csatolt szakmai véleményben!

Kockázati tényezők:

<i>Fokozott expozíció</i>	Nagy kitettség a fertőzésnek (pl. egészségügyi, szociális dolgozó, zsúfolt ügyfélterekben vagy nagy kontaktusszámmal dolgozó, zárt intézményekben élő ahol a távolságtartás nem biztosítható)
<i>Veszélyeztetettség</i>	Fertőződés esetén nagy a súlyos lefolyás valószínűsége (pl. magas életkor, súlyos lefolyásra hajlamosító társbeteg, immunfunkciót érintő betegség)
<i>Kérdéses oltáshatás</i>	Nagy az oltás hatástalanságának veszélye az oltott személy állapota miatt (pl. szervtranszplantáltak, immunszuppresszáltak)

Az alany "kis" kockázatú, ha ezek egyike sem áll nála fenn, "nagy" kockázatú, ha bármelyik fennáll.

Az egyes vakcinacsoportok konkrét oltóanyagai:

mRNS	Pfizer/BioNTech BNT162b2 (Comirnaty)	"Pfizer"
mRNS	Moderna mRNA-1273 (Spikevax)	"Moderna"
Vektor	ChAdOx1 vektorú Oxford/AstraZeneca AZD1222 (Vaxzevria)	"Astra"
Vektor	Gamaleja Intézet Szputnyik-V vagy Gam-COVID-Vac	"Szputnyik" vagy "orosz"
Vektor	Janssen vagy Johnson & Johnson COVID-19 vakcina	"Janssen"
Inaktivált	Sinopharm (Beijing CNBG) BBIBP-CorV	"Sinopharm" vagy "kínai"

A javasolt harmadik oltás típusa:

Alapimmunizálás oltása	Laboratóriumi neutralizáló ellenanyag-teszt	Nem készült		Készült és negatív		Készült és pozitív	
	Az alany kockázata	Kis kockázat	Nagy kockázat	Kis kockázat	Nagy kockázat	Kis kockázat	Nagy kockázat
	mRNS	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✓	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✗	mRNS*: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✓	mRNS*: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✗	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✓	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✗
	Vektor	mRNS: ✓ Vektor: ? Inaktivált: ✓	mRNS: ✓ Vektor: ? Inaktivált: ✗	mRNS: ✓ Vektor: ✗ Inaktivált: ✓	mRNS: ✓ Vektor: ✗ Inaktivált: ✗	mRNS: ✓ Vektor: ? Inaktivált: ✓	mRNS: ✓ Vektor: ? Inaktivált: ✗
	Inaktivált	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ?	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✗	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✗	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✗	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ?	mRNS: ✓ Vektor: ✓ Inaktivált: ✗

Jelmagyarázat

A cella színe:		A harmadik oltás beadása prioritás
		A harmadik oltás beadása megfontolás tárgya
		A harmadik oltás beadása nem prioritás

A jelölő:	✓	Megerősítő bizonyíték (a kombinációt kipróbálták empirikusan és működött vagy erős immunológiai megfontolás szól mellette)
	?	Nincs bizonyíték (nincs empirikus bizonyíték vagy erős immunológiai megfontolás, vagy ellentmondások)
	✗	Ellene szóló bizonyíték (a kombinációt kipróbálták empirikusan és nem működött vagy erős immunológiai megfontolás szól ellene)

Megjegyzések:

A * azt jelzi, hogy az adott vakcina-csoport más tagja, mint amivel az alapimmunizálás történt

A kis kockázatúaknál megfontolandó vektorvakcina helyett mRNS alkalmazása

Az oltáshatástalansági kockázati csoportba tartozóknál feltétlenül javasolt laboratóriumi neutralizáló ellenanyag-vizsgálat

További információ jelen szakmai véleményről a rekassy@t-online.hu email-címen kapható.

A szerzők a gyakorló orvosok munkájának segítésére, a rendelkezésükre álló információk és legjobb tudásuk alapján alakították ki ezt a javaslatot, de ettől még az magánvéleményük, nem hivatalos állásfoglalás vagy állami irányelv. Az esetleges tévedésekért, hibákért felelősséget nem tudunk vállalni, de minden észrevételt és javaslatot örömmel veszünk.

Szakmai vélemény a koronavírus elleni harmadik oltás beadására vonatkozó, július 27-én kiadott hazai eljárásrendről – háttér, kritika és alternatíva

Dr. Balkányi László PhD, orvosi tudásmérnök

Dr. Falus András DSc, immunológus, professzor emeritus, akadémikus

Dr. Ferenci Tamás PhD, klinikai biostatistikus, habilitált egyetemi docens

Dr. Rékassy Balázs MSc, orvos, egészségügyi menedzser

Dr. Sarkadi Balázs DSc, kutatóorvos, akadémikus

Dr. Weltner János, orvos

Az átoltottsági szint javítását és a vakcinákkal kapcsolatos bizalom építését nagyban elősegíti a teljeskörű, pontos és részletes járványügyi tájékoztatás, valamint az aktuális helyzethez igazodó, tudományosan alátámasztott döntéshozatal és a döntések transzparens, őszinte kommunikációja.

Fontos lépés a járvány elleni védekezésben, hogy lehetővé vált harmadik oltás beadása is a koronavírus ellen. Mivel a lebonyolításra vonatkozó döntés az oltás típusának kiválasztását lényegében a változatos szakmákat képviselő oltóorvosok és a háziorvosok kezébe helyezi, komoly várakozás előzte meg az erre vonatkozó pontos irányelv kiadását. Végül négy nappal az oltások megkezdése előtt, július 27-én megjelent a 45277-1/2021/JIF iktatószámú eljárásrend a koronavírus elleni hazai oltási program folytatásáról, amely a harmadik oltás beadásának irányelveit határozza meg.

Az alábbiakban az irányelv szakmai elfogadottságának javítása érdekében fogalmazunk meg javaslatokat.

A szakmai és a laikus közvélemény bizalmának erősítése érdekében – a konkrét eseten túlmutatóan, általános érvénnyel is – javasoljuk, hogy egy ilyen súlyú kérdésben olyan eljárásrend kerüljön kiadásra, mely megfelel a kiadás időpontjában elérhető tudományos eredményeknek és a tudományos módszertant követi. A most kiadott irányelvben *egyetlen* irodalmi hivatkozás található (az sem az ajánlás tartalmi részéhez kapcsolódóan), még csak mellékletként vagy háttéranyagként sem érhető el semmilyen szakmai alátámasztás. Bár a szöveg hivatkozik arra, hogy „szakmai szervezetekkel, szakemberekkel” egyeztetve készült, egyetlen szakmai szervezet vagy szakember neve sincs feltüntetve, így nem tudható, hogy kik, és milyen alapon fogalmazták meg a közzétett ajánlásokat. Egy szakmai ajánlás hitelességének alapeleme a transzparencia és a tudományos megalapozottság. Ez különösen fontos egy népegészségügyi kérdést szabályozó irányelv esetében, még inkább egy ilyen súlyú, társadalmi ügyben.

Mindezen túlmenően, véleményünk szerint több konkrét aggály is felvethető az eljárásrenddel kapcsolatban, melyeket a jelen dokumentumban foglalunk össze.

Ebben bemutatjuk a probléma környezetét, háttérét (1. szakasz), majd ismertetjük a döntést segítő, rendelkezésre álló bizonyítékokat. Ezek egy része elméleti, alaptudományi – jelen esetben leginkább immunológiai – megfontolás (2. szakasz), amelyek egy részének gyakorlati, empirikus vizsgálata jelenleg is folyik (3. szakasz). A szakmai háttér után bemutatjuk a nemzetközi gyakorlatot (4. szakasz), majd összefoglaljuk állításainkat, és ezek alapján javaslatot teszünk az eljárásrend javított változatára (5. szakasz).

A dokumentumban a Pfizer/BioNTech BNT162b2 (Comirnaty) oltásra „Pfizer”, a ChAdOx1 vektorú Oxford/AstraZeneca AZD1222 (Vaxzevria) oltásra „AstraZeneca” vagy „AZ”, a Moderna mRNA-1273 (Spikevax) oltásra „Moderna”, a Sinopharm (Beijing CNBG) BBIBP-CorV oltásra „Sinopharm” vakcina néven hivatkozunk.

1. Gondolkodási keret

Egy harmadik vagy további (emlékeztető, booster) oltás beadásának elméletileg kétféle orvosi indoka lehetséges:

1. Az alapimmunizálás nem bizonyult megfelelőnek, azaz az oltás már a beadása után sem hozott létre kellően nagy arányában megfelelő védettséget (primer hatástalanság).
2. Az alapimmunizálás megfelelő volt ugyan, de később az oltás adta védelem erősen csökken (szekunder hatástalanság). Ennek kétféle – egymást nem feltétlenül kizáró – oka lehet:
 - az adott oltás adta védelem idővel gyengül,
 - olyan új variáns bukkan fel, amely ellen az adott oltás nem, vagy csak lényegesen csökkent mértékben nyújt védelmet.

A ma Magyarországon használt, koronavírus elleni vakcinák esetében az első indok jelen tudásunk szerint csak a Sinopharm vakcina esetében merül fel, ott is leginkább a 60 év felettek körében. Az összes többi vakcinát ugyanis jól tervezett, nagy bizonyító erejű, széles populációt bevonó vizsgálatokban próbálták ki a fázis-3 vizsgálatok során [1–5]. Ezeknél a megfelelő hatásosság igazolódott, amelyet a legtöbb esetben a törzskönyvezés utáni, megfigyeléses vizsgálatok is alátámasztanak [6–10]. A Sinopharm vakcina esetében azonban a fázis-3 vizsgálat gyakorlatilag nem vont be 60 év feletti alanyokat (ezen kívül ráadásul kizárólag egészséges emberek vehettek részt benne, éles kontrasztban a nyugati vakcinák kutatásaival), így az idősekre vonatkozó eredmények a hazai engedélyezés során nem voltak ismertek [11]. A törzskönyvezés utáni, klinikai védettségre vonatkozó, kellően dokumentált vizsgálatról nincs tudomásunk a szakirodalomban, helyettesítő végpontként neutralizáló antitest-szintet elemző vizsgálatból is csak egy hazai tanulmány érhető el legalább preprint változatban [12]. Ez a közlemény 60 év alatt megfelelő, de utána gyorsan romló antitest-válaszról, a 80 évesek körében pedig már az 50%-ot elérő neutralizáló antitest-hiányról számol be. A jelenlegi szakmai vélemények többsége szerint a neutralizáló antitest jelenléte jó helyettesítő végpont, így a 60 év feletti, Sinopharm vakcinával oltottak esetén az első, legégetőbb indoka is fennáll a harmadik

oltás beadásának. A többi Magyarországon alkalmazott vakcina esetében legfeljebb csak az időben csökkenő védettség lehet ilyen indok.

Ami a második kérdést, a védettség időben történő esetleges csökkenését illeti, a legtöbb empirikus bizonyíték az mRNA vakcinák esetén érhető el. Ezek legkevesebb 6 hónapig megtartott hatásosságról számolnak be, mind a Pfizer [13], mind a Moderna [14–16] esetében, igaz, ez utóbbi eredmények antitest titeren, azaz helyettesítő végponton és nem klinikai védettségen alapulnak. Ezek a kutatások mind a 2020-ban, a törzskönyvezés során oltott alanyok utánkövetésén, és így az akkori, eredeti vírus variáns elleni hatáson nyugszanak és egyelőre nem ismert a hatás tartóssága az új variánsokkal szemben.

Az új variánsok ellen nyújtott védettség meglehetősen vegyes képet mutat. A delta (B.1.617.2) variáns ellen például egy kutatás a Pfizer vakcina esetében 88%-os hatásosságot talált, de a ugyanebben a kutatásban az AstraZeneca vakcinája csak 67%-os volt a tünetes megbetegedés ellen (mindkét adat a két dózissal oltottakra vonatkozik) [17].

Ez nem egy állandó érték, például idősokban alacsonyabb lehet a hatásosság. Ráadásul az idősebbek a betegség által is a legjobban veszélyeztetett populációt alkotják. Általában véve is igaz, hogy a speciális csoportok számára történő ajánlást két, egymástól függetlenül ható szempont együttese alapján kell meghozni. Az egyik szempont az, hogy mekkora az adott csoport kitettsége a fertőzésnek (pl. egészségügyi, szociális dolgozók, zsúfolt ügyfélterekben vagy nagy kontaktusszámú dolgozók, zárt intézményekben élők, ahol a távolságtartás nem biztosítható). A másik, önmagában is összetett kérdés, hogy a fertőzés bekövetkezése esetén az adott csoportban mekkora a komplikáció, súlyos lefolyás, halálozás valószínűsége (pl. időseknél, meghatározott társbetegségekben szenvedőknél, immunológiai betegeknek, bizonyos immunfunkcióra ható gyógyszert szedőknél nagyobb; természetesen ezek kombinálódhatnak is egymással).

Érdemes kitérni arra is, hogy milyen szempontok szólnak a kisebb kockázatú csoportok újraoltása mellett vagy ellen. A jelenlegi védőoltás-bőségben és alacsony érdeklődés mellett a kockázati csoportok megjelölésének főként figyelemfelhívó értéke van. Ugyanakkor, a nem feltétlenül szükséges oltások beadásával szemben ellenérvek is szólnak, még a nagyon biztonságos oltások esetében is:

- Egy ilyen újraoltási kampány hozzájárulhat ahhoz, hogy a lakosság belefáradjon az egész oltási programba, és így csökkentheti a későbbi oltási hajlandóságot.
- A gyorsan gyűlő tudományos eredmények és bizonyítékok miatt lehet, hogy később jobban tervezett módon lehetne a harmadik oltást beadni (például jobban megválogatni a célcsoportot vagy meghatározni, hogy mi a legjobb oltóanyag).
- Különösen az mRNA vakcinák esetében arra is reális lehetőség van, hogy később már az új variánsra szabott oltóanyag legyen elérhető. (A Pfizer közlése szerint [18] a delta variánsra szabott oltóanyag legyártása már meg is kezdődött, a vizsgálatok az oltóanyaggal augusztusban indulnak.)

A fenti szempontokat együtt értékelve tehát elmondható, hogy a 60 év feletti, illetve más okból nagy kockázatú Sinopharm vakcinával oltottak esetén azonnali prioritás az újraoltás. Ezzel

kapcsolatban szakértői döntést igényel, hogy ez mindenki esetében elvégzendő-e, vagy először neutralizáló antitest-vizsgálatot kell-e végezni, és csak a negatív antitest szintet mutatókat újraoltani. A többi oltott esetében esetében megfontolás tárgya lehet a harmadik oltás. A megfontolás során véleményünk szerint olyan eljárásrendet kell kialakítani, amely figyelembe veszi az elsőként kapott oltás típusát, az alany kockázati tényezőit és – ha készült – az antitest-vizsgálat eredményét is.

A harmadik oltás kapcsán tehát három kérdést kell megválaszolni, ha a szükségességéről döntés születik:

- mely csoportoknak érdemes javasolni?
- mikor érdemes beadni, illetve ebben van-e különbség a veszélyeztetett csoportok között?
- milyen oltóanyagot érdemes használni?

2. Immunológiai megfontolások

Az immunválasz komplex, hálózatokban működő, minden szakaszában regulált élettani folyamat. Ennek során a veleszületett és az egyedi élet során kialakuló antigénspecifikus folyamatok szorosan kapcsolatosak és nem elválaszthatóak egymástól. Az antitest-mediált (B-sejtek antitest termelése) és a sejt-mediált (T sejt) immunválaszok kölcsönösen szabályozottak.

Az immunválasznak memóriája van, a szervezet „emlékszik” – a védőoltások feladata éppen ennek a memóriának a felkeltése és tartóssá tétele.

Vektorvakcinák esetében egyértelműen kirajzolódik egy immunológiai szempont, mely segíthet a harmadik oltás kapcsán felmerülő kérdések megválaszolásában. Ilyen oltóanyagnál ugyanis a vektorként használt vírus meg kell, hogy fertőzze a szervezetet, és még ha ez teljesen ártalmatlan is, az immunrendszer válaszol rá. Olyan fokú immunitás jöhet létre a vektor ellen, ami a következő hasonló oltás beadásánál már az előtt elpusztítja vektort, hogy az ki tudta volna fejteni a hatását. A vektorvakcinák esetében ezért a mai elméleti ismeretek szerint az ismétlés kevésbé lesz hatásos. (Ez természetesen csak az azonos, vagy hasonló vektort használó vakcinákra igaz.) Ezért is alkalmaz a Szputnyik V oltás Ad26 illetve Ad5 adenovírust.

A vakcina-választás és a harmadik oltás szükségessége szempontjából fontos lehet, hogy az egyes vakcina-típusok milyen humorális (B-sejtes) és/vagy celluláris (T-sejtes) válaszokat indukálnak. Ugyanilyen fontos lehet, hogy az esetleges vírus mutációk a B- vagy a T-sejtes epitópokat (antigén-felismerő mintázatokat) érintik-e inkább. Egy közelmúltban megjelent közlemény szerint a neutralizáló B-sejt epitópokban bekövetkező mutációk száma jóval nagyobb, mint a neutralizáló T-sejt epitópokban kialakulóké, azaz a mutációk döntően a humorális választ érintik [19]. Mivel az 1. generációs vakcinák (pl. Sinopharm) elsősorban humorális választ ad (a sejtet elenyésző), ezzel szemben az mRNS vakcinák a humorális mellett, a vírusfertőzéshez hasonlóan, erős T-sejtes választ is kiváltanak [20] ezért a különböző vírus variánsok a Sinopharm vakcina hatékonyságát jobban befolyásolhatják, mint az mRNS vakcinákét. Mindez azt sugallja, hogy a Sinopharm vakcina esetében, ha humorális – antitest – válasz nem látható,

akkor érdemi mértékű sejtes immunitás megléte sem valószínű. Ugyanakkor az mRNS vakcinák esetében kevesebb értelme van az antitest-szint meghatározásának, hiszen még alacsony antitest szint esetén is lehetséges erős sejtes válasz.

3. Humán empirikus eredmények a vakcinák keveréséről

Kevés empirikus vizsgálat érhető el a szakirodalomban ebben a témában. Ezek nagyobb része is olyan, amelyben nem a harmadik, hanem a második oltást változtatták meg az elsőhöz képest. Ennek eredetileg jórészt nem orvosi, hanem logisztikai okai voltak: amennyiben szükség van a vakcinákból, akkor lényegesen egyszerűbb, ha nem szükséges mindenkinek ugyanolyan oltást adni, mint amit először kapott. Ezen túl, ha egy felmerülő – valódi vagy érzékelt – biztonsági aggodalom miatt megcsappan az oltási hajlandóság, de csak bizonyos oltás vagy oltások iránt, akkor is fontos lehet, hogy az alanyak más oltás is felajánlható legyen. Az ilyen vizsgálatokból is értékes információk származnak az oltások keverésére, illetve adott esetben az időzítésére vonatkozóan is, de hangsúlyozni kell, hogy ezek nem közvetlenül a harmadik oltás kérdésére vonatkoznak.

Az angol Com-CoV kísérletes vizsgálatban a Pfizer és az AstraZeneca minden lehetséges kombinációját kipróbálták első és második oltásként, illetve azt is, ha a két oltás 28 vagy 84 nap választja el egymástól. Jelenleg a 28 napos adatok érhetőek el. Shaw és mtsai közlése szerint [21] az azonos vakcinát használó sorok (Pfizer/Pfizer, AZ/AZ) kevesebb mellékhatással jártak, mint a vegyesek (Pfizer/AZ, AZ/Pfizer), de még ez utóbbiakban is jórészt rövid idejű és enyhe mellékhatások fordultak elő, hospitalizálni senkit nem kellett. A laboreredményekben egyáltalán nem volt eltérés. A kutatásban 461 alany vett részt, így a ritka mellékhatások feltárására nem volt alkalmas. Li és mtsai közleményükben [22] arról számolnak be, hogy immunológiai helyettesítő végponton a Pfizer/Pfizer bizonyult a legjobbnak, amitől lényegesen elmaradt a Pfizer/AZ vegyes kombináció. Az elsőként AZ-t kaptak körében viszont a vegyes – AZ/Pfizer – szignifikánsan jobb volt, mint az AZ/AZ kombináció. A többi immunológiai végpontot tekintve is elmondható, hogy nem volt olyan kombináció, ami jobb eredményt ért volna el, mint a Pfizer/Pfizer (akár homológ, akár heterológ volt). A vizsgálat tehát azt mutatja, hogy nem a homológia/heterológia volt a döntő szempont, hanem egész egyszerűen az, hogy mennyi Pfizer szerepelt az oltási sorban.

A spanyol CombiVacS kísérletes kutatásban a fenti kombinációkból azt vizsgálták, amikor az AZ oltást Pfizer oltás követi, két-három hónap elteltével. Borobia és mtsai közlése szerint [23] ez robusztus immunválaszt eredményezett kedvező mellékhatás-profillal, ám az összehasonlítási alap az volt, amikor nem kapott az alany második oltást, így a különböző „keverési” lehetőségek összehasonlításában ez az eredmény nem informatív.

Ehhez hasonló, ám megfigyeléses volt Groß és mtsai német vizsgálata [24], melyben szintén AZ oltást követő Pfizert vizsgáltak, de összehasonlítási csoport nélkül, így az eredményeik a jelen kérdés szempontjából nem informatívak.

Barros-Martins és mtsai német megfigyeléses vizsgálatukban [25] az AZ/AZ, Pfizer/Pfizer és az AZ/Pfizer csoportokat hasonlították egymáshoz, immunológiai végponton. Az AZ/Pfizer kombináció itt is előnyösebbnek bizonyult az AZ/AZ-nál, sőt, bizonyos végpontokon a Pfizer/Pfizer-nél is, ám ez utóbbiak hasonlítását megnehezíti, hogy a Pfizer/Pfizer adatait nem a vizsgálat keretein belül, egységes módszertannal gyűjtötték, hanem más adatbázisból vették ki.

Hillus és mtsai Németországban elvégzett megfigyeléses vizsgálatában [26] hasonlóképp mellékhatásokat és immunológiai helyettesítő végpontot vizsgáltak 340 alanyon, Pfizer/Pfizer és AZ/Pfizer kombinációkat vizsgálva. Az eredmények szerint mellékhatásokban nem volt nagy különbség, ám immunológiai végpont több esetben jobb volt az AZ/Pfizer kombináció, mint a Pfizer/Pfizer.

Schmidt és mtsai [27] Németországban elvégzett megfigyeléses kutatása az AZ/AZ és Pfizer/Pfizer kombinációkat hasonlította az AZ/Pfizer sorhoz, összesen 216 alany bevonásával. A kutatás immunológiai helyettesítő végpontokat használt, ezek szerint a heterológ AZ/Pfizer jobb eredményt ért el, mint a homológ AZ/AZ, amihez képest egy végpont kivételével ugyanolyan jó, vagy még jobb volt a Pfizer/Pfizer (noha az is homológ). Ez is megerősíti

tehát a korábbi angol eredményt, miszerint a homo/heterológia nem meghatározó szempont. Mellékhatásokat tekintve (természetesen a ritka vagy lassan kialakuló mellékhatások vizsgálatára itt sem volt mód) az első oltás után az AZ csoport gyakrabban számolt be ilyenről, viszont a második oltás után kevésbé, ha akkor is AZ-t kaptak, azokhoz képest, aki Pfizer-t. Ez némiképp szemben áll az angol eredményekkel, de itt is elmondható, hogy semmilyen kombináció mellett nem tapasztaltak problémás mellékhatás-profilot.

Powell és mtsai kizárólag a mellékhatásokat vizsgálták 1313 angol alany megfigyelés adatain [28] és a Com-CoV angol vizsgálattal megegyező módon azt találták, hogy a heterológ sorok mellékhatás-profilja rosszabb, de így is elfogadható.

Megjegyzendő, hogy a Szputnyik-V vakcina bizonyos értelemben önmagában is példa a heterológ sorra (hiszen a két oltás két különböző vektort használ). Ilyen értelemben ez az egyetlen, amelyre nagymintás, és klinikai – nem immunológiai – végpontú adat áll rendelkezésre, mint ismert, jó hatásossági és biztonsági eredményekkel [2]. Természetesen ez semmilyen összehasonlítást nem tartalmaz, így a mostani kérdésünk szempontjából nem informatív.

Összességében a fentiekből a következő megállapítások szűrhetők le:

- Empirikus adat lényegében kizárólag a Pfizer és az AstraZeneca vakcinák kombinációira érhető el.
- Ezek együttesen azt mutatják, hogy az AZ/Pfizer heterológ kombináció jobb mint az AZ/AZ homológ.
- Mivel azonban több vizsgálat szerint a Pfizer/Pfizer kombináció ugyanannyira jó (vagy akár még jobb is) volt, így nem világos, hogy az AZ/Pfizer előnye mennyiben tudható be a heterológ oltásnak, és mennyiben annak, hogy van benne Pfizer vakcina.

Ismét fontos hangsúlyozni, hogy az előbbiekben idézett valamennyi tanulmány azt vizsgálta, amikor a *második* oltás nem ugyanolyan mint az első.

Harmadik oltás beadására jórészt csak speciális betegpopulációkon, esettanulmány jellegű közlések vannak, például szervátültetetteknél [29–31], hemodializáltaknál [32] vagy lymphoid malignitásban szenvedőknél [33].

A kevés kivétel egyike Flaxman és mtsai tanulmánya [34], melyben kis számú (90) alany kapott harmadik oltást, immunogenitást és mellékhatásokat vizsgálva, ám ebben a kutatásban nincs összehasonlítás (mindannyian AstraZeneca vakcinában részesültek). Mindazonáltal az eredmények szerint a harmadik AZ oltás is hatásos volt az immunológiai végpont tekintetében, sőt, az így elért antitest-válasz még jobb is volt, mint a második oltás után egy hónappal. A sejtes válasz szintén emelkedett a harmadik oltás után. A mellékhatások enyhébbek voltak, mint az első oltás után.

Wu és mtsai [35] kutatásában 40, Moderna vakcinával oltott alany kapott újabb oltást az eredeti oltásuk után 6-7 hónappal. Közülük 20 ugyanazt az oltást kapta még egyszer, 20 a béta variáns ellen testreszabott változatot. A mellékhatások hasonlóan enyhék voltak mindkét esetben. Immunológiai helyettesítő végpont tekintetében a harmadik oltás nagyon jó eredményeket ért el, jelentősen javítva a humorális és sejtes immunitást, a testreszabott oltásnál ez különösen igaz volt a megfelelő variáns ellen.

Végezetül a Pfizer, egyelőre csak sajtóközleményként elérhető eredményei szerint [18] a 6 hónappal a Pfizer alapoltások után adott harmadik, emlékeztető Pfizer oltás az eredetihez hasonló mellékhatás-profilot mutatott, és – a Moderna eredményeihez hasonlóan – az immunológiai helyettesítő végpontot mérve nagyban javította az immunitást [36].

Látható tehát, hogy harmadik oltásra vonatkozó empirikus eredmények kizárólag homológ oltási sorról állnak rendelkezésre! Az is hangsúlyozandó, hogy valamennyi vizsgálat összehasonlítás nélküli, így a heterológ megoldásokkal való egybevetést nem teszik lehetővé.

A heterológ sorokra (is) vonatkozó kutatások azonban folyamatban vannak, és remélhetőleg hamarosan eredménnyel szolgálnak. Talán legfontosabb ebben a tekintetben az angol CoV-BOOST lehet, amely 8 különböző vakcina kombinációit vizsgálja [37].

4. Nemzetközi gyakorlat

A harmadik oltás beadására vonatkozóan a következő nemzetközi példák számunkra is relevánsak lehetnek:

- Az Egyesült Államokban a CDC és FDA közös nyilatkozata szerint [38] harmadik oltásra „nincs szükség jelen pillanatban”. Hozzáteszik, hogy folyamatosan nyomon követnek minden ezzel kapcsolatos kutatást, és készen állnak a harmadik oltás beadására, ha a tudományos bizonyítékok alátámasztják annak szükségességét.
- Az Egyesült Királyság hatósága (JCVI állásfoglalás) egy feltételes ajánlást adott ki [39] egy „potenciális” harmadik oltásra vonatkozóan, amely megadja, hogy *ha* sor kerül erre, akkor hogyan érdemes kivitelezni. Első fázisban az immunkompromittált vagy más okból, de klinikailag rendkívül sérülékeny személyeket, az időskorban élő személyeket, az egészségügyi és szociális dolgozókat és a 70 év felettieket oltanák. Második fázisban az immunkompromittáltak háztartási kontaktusszemélyeit, az általános kockázati csoportba tartozó 50 év alattiakat, valamint az 50 év felettieket, kockázati csoporttól függetlenül. Fontos látni a prioritizálásában megjelenő logikát, amely ötvözi a kor szerinti kockázatot az adott csoport tagjainak kórtörténeti előzményeiből származó kockázati tényezőkkel. Látható, hogy 50 év alatti, fokozott kockázati csoportba nem tartozó embereket egyelőre egyáltalán nem oltanának harmadik oltással, még a feltételes tervben sem.
- A kanadai hatóság álláspontja szerint (NACI nyilatkozat) [40] harmadik oltás „szükségessége jelenleg nincs bizonyíték”. Hozzáteszik, hogy folyamatosan monitorozzák az új bizonyítékokat, és szükség szerint frissítik ezt az ajánlást.
- Franciaország álláspontja szerint (HAS vélemény) [41] „ebben a pillanatban nincs szükség” harmadik dózisra, kivéve, teszik hozzá a “legkitettebbeknél és a legidősebbeknél”.
- Izrael a Pfizer-rel történő alapimmunizálás után Pfizer harmadik oltás ad az immunológiai betegségben szenvedőknek, és mérlegeli az általános harmadik oltást 60 év felett [42]. Nem magas kockázati csoportba tartozó 60 év alattiak oltása nincsen tervben.
- Az Egyesült Arab Emírátsok a Sinopharm-mal oltott emberek számára harmadik – szintén Sinopharm – vakcinát ajánl fel [43].

- Bahrein a Sinopharm-mal oltott emberek számára szintén harmadik oltás ajánl, ám prioritizálva, elsőként az 50 év felettieknek, magas kockázati csoportba tartozóknak, és a veszélyeztetett egészségügyi dolgozóknak [44].

5. Összefoglaló vélemény és alternatív javaslatok

A jelenlegi, forrásait tekintve nem transzparens, tudományos alátámasztás nélküli, több ponton konkrétan is aggályos eljárásrendet a véleményünk szerint célszerű lenne a lehető leggyorsabban átalakítani, illetve pontosítani a járványügyi munka támogatása, a magyar lakosság mind jobb védettségének elérése és az oltási program iránti közbizalom megnyerése és fenntartása érdekében.

E célok megvalósításához a következő javaslatokkal élünk a fentiekben bemutatott tudományos bizonyítékokra hivatkozva:

1. A harmadik oltás mellett alapkérdés azok védettségének biztosítása, akik egyáltalán semmilyen oltást nem kaptak még. Mindehhez szükséges a vakcina visszautasítás okainak jobb megértése, az átoltottság területi, demográfiai, szocioökonómiai egyenlőtlenségeinek feltárása és ez alapján megtervezett intézkedések végrehajtása [45–48].
2. Egyértelművé és világossá kell tenni, hogy a következő nagyon rövid időszakban a harmadik oltás tekintetében az alábbi csoportok védettségének biztosítása élvez prioritást hazánkban:
 - a. a 60 év feletti, Sinopharm vakcinával oltott idősök
 - b. az oltott, de valamilyen okból antitest védettséggel nem rendelkezők
 - c. akiknél az állapotuk miatt nagy a kockázata annak, hogy a két oltás nem vált ki kellő védettséget, például a szervátültettek [49,50]
3. Ezekhez képest másodlagos feladat a további harmadik oltások általános populáció körében történő beadása. Javasolt egy teljes transzparencia mellett működő független szakértői grémium felállítása, mely a harmadik oltás kérdését folyamatosan vizsgálja, és tudományos bizonyítékokon nyugvó javaslatot tesz. E javaslatnak vélhetően tekintettel kell lennie az alany elsőként kapott oltásának típusára és a kockázati tényezőire (minimum az életkorára, foglalkozására és betegségeire).
4. Most, hogy a vakcinákból már nincs szűkösség, megfontolandó a Sinopharm vakcina felhasználásának teljes kerülése 60 év feletti korban alapimmunizálás céljára.
5. Az adenovírus-vektoros védőoltások esetében ugyanolyan adenovírust használó védőoltást célszerű nem adni.
6. A lakosság tájékoztatására és a szakértői grémium munkájának támogatására szükséges módszertanában transzparens, a szakma szabályainak megfelelő tudományos vizsgálat folytatása és az eredmények folyamatos, nyilvános közlése az oltások hatásosságáról (mind a klinikai hatásosságról, mind a neutralizáló antitest-válaszról), minden oltás esetén, releváns – például életkor és kockázat szerinti – bontással [51–53].

A szerzők észrevételeket, csatlakozási szándékot a rekassy@t-online.hu email címen örömmel vesznek. A szerzők a gyakorló orvosok munkájának segítésére, a rendelkezésükre álló információk és legjobb tudásuk alapján alakították ki ezt a javaslatot, de ettől még az magánvéleményük, nem hivatalos állásfoglalás vagy állami irányelv.

Irodalmi hivatkozások

- [1] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- [2] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* 2021;397:671–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
- [3] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS.2 Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187–201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>.
- [4] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
- [5] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 2021;397:99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- [6] Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021:n1088. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1088>.
- [7] Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet* 2021;397:1725–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X).
- [8] Shrotri M, Krutikov M, Palmer T, Giddings R, Azmi B, Subbarao S, et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021:S1473309921002899. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00289-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00289-9).
- [9] Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:495–500. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>.
- [10] Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021;384:1412–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.
- [11] Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326:35. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.8565>.
- [12] Ferenci T, Sarkadi B. Virus neutralizing antibody responses after two doses of BBIBP-CorV (Sinopharm, Beijing CNBG) vaccine. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.15.21260362>.

- [13] Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261159>.
- [14] Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2259–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2103916>.
- [15] Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:80–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2032195>.
- [16] Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Immunology*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.444010>.
- [17] Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;NEJMoa2108891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>.
- [18] Pfizer, BioNTech. Pfizer and BioNTech Provide Update on Booster Program in Light of the Delta-Variant. URL: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2021-07/Delta_Variant_Study_Press_Statement_Final_7.8.21.pdf 2021.
- [19] Niesen MJM, Anand P, Silvert E, Suratekar R, Pawlowski C, Ghosh P, et al. COVID-19 vaccines dampen genomic diversity of SARS-CoV-2: Unvaccinated patients exhibit more antigenic mutational variance. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.01.21259833>.
- [20] Minervina AA, Pogorelyy MV, Kirk AM, Allen EK, Allison KJ, Lin C-Y, et al. Convergent epitope-specific T cell responses after SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.12.21260227>.
- [21] Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *The Lancet* 2021;397:2043–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6).
- [22] Liu X, Shaw RH, Stuart AS, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, et al. Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vected and mRNA COVID-19 Vaccine. *SSRN Electron J* 2021. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3874014>.
- [23] Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Jesús Bertrán M, García-Pérez J, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). *SSRN Electron J* 2021. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3854768>.
- [24] Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.30.21257971>.
- [25] Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Ramos GM, et al. Humoral and cellular immune response against SARS-CoV-2 variants following heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.01.21258172>.
- [26] Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thibeault C, Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation

- with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334>.
- [27] Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w>.
- [28] Powell AA, Power L, Westrop S, McOwat K, Campbell H, Simmons R, et al. Real-world data shows increased reactogenicity in adults after heterologous compared to homologous prime-boost COVID-19 vaccination, March–June 2021, England. *Eurosurveillance* 2021;26. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.28.2100634>.
- [29] Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021:NEJMc2108861. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>.
- [30] Werbel WA, Boyarsky BJ, Ou MT, Massie AB, Tobian AAR, Garonzik-Wang JM, et al. Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021:L21-0282. <https://doi.org/10.7326/L21-0282>.
- [31] Massa F, Cremoni M, Gerard A, Grabsi H, Rogier L, Blois M, et al. Safety and Cross-Variant Immunogenicity of a Three-Dose COVID-19 mRNA Vaccine Regimen in Kidney Transplant Recipients. *SSRN Electron J* 2021. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3890865>.
- [32] Ducloux D, Colladant M, Chabannes M, Yannarakis M, Courivaud C. Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2021:S0085253821006554. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.025>.
- [33] Re D, Seitz-Polski B, Carles M, Brglez V, Graça D, Benzaken S, et al. Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients with lymphoid malignancies. *In Review*; 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-727941/v1>.
- [34] Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus BJ, et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). *SSRN Electron J* 2021. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3873839>.
- [35] Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256716>.
- [36] Pfizer. Second Quarter 2021 Earnings Teleconference. URL: https://s21.q4cdn.com/317678438/files/doc_financials/2021/q2/Q2-2021-Earnings-Charts-FINAL.pdf 2021.
- [37] Home | COV-Boost n.d. <https://www.covboost.org.uk/home> (accessed July 31, 2021).
- [38] CDC, FDA. Joint CDC and FDA Statement on Vaccine Boosters. HHSgov 2021. <https://www.hhs.gov/about/news/2021/07/08/joint-cdc-and-fda-statement-vaccine-boosters.html> (accessed July 31, 2021).
- [39] JCVI interim advice: potential COVID-19 booster vaccine programme winter 2021 to 2022. GOVUK n.d. <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-advice-on-a-potential-coronavirus-covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022/jcvi-interim-advice-potential-covid-19-booster-vaccine-programme-winter-2021-to-2022> (accessed July 31, 2021).
- [40] National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Recommendations on the use of COVID-19 Vaccines. URL: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory->

committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/recommendations-use-covid-19-vaccines-en.pdf 2021.

- [41] Liberation, AFP. Vaccination : la Haute Autorité de santé pas favorable à une troisième dose pour tous. Libération n.d. https://www.liberation.fr/societe/sante/vaccination-la-haute-autorite-de-sante-pas-favorable-a-une-troisieme-dose-pour-tous-20210716_XAFU7Q53IVHXJHU347HZ6O23LA/ (accessed July 31, 2021).
- [42] Staff T. If Israel offers 3rd vaccine shot, Pfizer to immediately provide supply — TV n.d. <https://www.timesofisrael.com/if-israel-offers-3rd-vaccine-shot-pfizer-to-immediately-provide-supply-tv/> (accessed July 31, 2021).
- [43] AP. UAE to offer third dose to recipients of China's Sinopharm vaccine. South China Morning Post 2021. <https://www.scmp.com/news/world/middle-east/article/3133977/coronavirus-uae-offer-third-dose-recipients-chinas-sinopharm> (accessed July 31, 2021).
- [44] BNA. The Kingdom of Bahrain allows vaccination for adolescents aged 12 to 17, and a booster dose for those over fifty. <https://www.bna.bh/en/TheKingdomofBahrainallowsvaccinationforadolescent-saged12to17andaboosterdoseforthoseoverfifty.aspx?cms=q8FmFJgiscl2fwl-zON1%2BDhSoADrjhfoCjORCksbcV3c%3D> (accessed July 31, 2021).
- [45] Murphy J, Vallières F, Bentall RP, Shevlin M, McBride O, Hartman TK, et al. Psychological characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Ireland and the United Kingdom. *Nat Commun* 2021;12:29. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20226-9>.
- [46] Wiysonge CS, Ndwandwe D, Ryan J, Jaka A, Batouré O, Anya B-PM, et al. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19: could lessons from the past help in divining the future? *Hum Vaccines Immunother* 2021;1–3. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1893062>.
- [47] Black M, Ford J, Lee A. Vaccination against COVID-19 and inequalities – Avoiding making a bad situation worse. *Public Health Pract* 2021;2:100101. <https://doi.org/10.1016/j.puhip.2021.100101>.
- [48] European Centre for Disease Prevention and Control. Catalogue of interventions addressing vaccine hesitancy. LU: Publications Office; 2017.
- [49] Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021;325:2204. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7489>.
- [50] Qin CX, Moore LW, Anjan S, Rahamimov R, Sifri CD, Ali NM, et al. Risk of Breakthrough SARS-CoV-2 Infections in Adult Transplant Recipients. *Transplantation* 2021;Publish Ahead of Print. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003907>.
- [51] World Health Organization. Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness. Interim guidance. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccine_effectiveness-measurement-2021.1 2021.
- [52] I-MOVE-COVID-19 network. European study of COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalised SARI patients laboratory-confirmed with SARS-CoV-2. Draft generic protocol. URL: https://www.imoveflu.org/wp-content/uploads/2021/03/08feb2021_draft_generic_VE_protocol_hospital-based_COVID-19_v07.pdf 2021.
- [53] Laurie KL, Huston P, Riley S, Katz JM, Willison DJ, Tam JS, et al. Influenza serological studies to inform public health action: best practices to optimise timing, quality and reporting: Standardisation of influenza serological studies. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:211–24. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.0370a.x>.