



Dobno uvjetovane razlike u imunom odgovoru na COVID-19 cjepiva

Age-related immune responses to COVID-19 vaccines

Luka Čičin-Šain¹

¹ Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Njemačka

Ključne riječi

PANDEMIJA COVID-19 INFEKCIJE, CIJEPLJENJE DJECE, KVALITETNO INFORMIRANJE

Keywords

COVID-19 PANDEMICS, VACCINATION OF CHILDREN, QUALITY OF INFORMATION

SAŽETAK. Pandemija virusne COVID-19 infekcije je dovela do brojnih hospitalizacija, smrti i kroničnih posljedica infekcije. Premda su kliničke prezentacije u djece i adolescenata u pravilu daleko blaže, teški oblici su prisutni i u ovoj dobnoj skupini, a komplikacije u vidu multisistemskog imunološkog sindroma ili Long-COVIDa su dokumentirane. Cijepljenje, koje je odobreno za djecu iznad 5 godina starosti, pomaže u suzbijanju akutnih i kroničnih posljedica, ali je slabo prihvaćeno u Republici Hrvatskoj. Stoga su potrebni dodatni napor kako bi se javnost upoznala s rizicima koje COVID infekcije nose za djecu, ali i kvalitetno informirala o nuspojavama, rizicima i blagodatima cijepljenja u ovoj dobnoj skupini.

SUMMARY. The COVID-19 pandemic has led to numerous hospitalizations, deaths, and long-term disabilities. While clinical presentations in children and adolescents are generally milder, severe forms may occur. Moreover, multisystem immune syndrome in children (MIS-C) or Long-COVID complications have been documented in this age group as well. Vaccination is approved for children over 5 years of age and helps to combat acute and chronic consequences of COVID-19 infection, but is poorly accepted in Croatia. Therefore, additional efforts are needed to make the public aware of the risks that COVID infections pose to children, but also to inform them in a realistic and balanced manner about the side effects, risks and benefits of vaccination in this age group.

Pandemija COVID-19 je već ušla u treću godinu, i još uvijek znatno utječe na zdravstvene sustave i svakodnevnicu većine ljudi širom svijeta. Prva cjepiva protiv SARS-CoV-2, uzročnika COVID-19 infekcije, su razvijena rekordnom brzinom tijekom 2020e, a kampanja cijepljenja je kroz 2021 dosegla praktično svaku zainteresiranu osobu u Europskoj Uniji. Pfizer/Biontech cjepivo, koje je prvotno bilo testirano i namjenjeno odraslim osobama je postepeno testirano i na mlađim skupinama, uključivo tinejdžere od 12–17 godina¹ te potom, u smanjenoj dozi od 10µg i na djeci od 5–11 godina². U međuvremenu su i ta cjepiva pokazala zadovoljavajuće rezultate te su odobrena i u širokoj primjeni u brojnim zemljama. Cjepiva za dobnu skupinu od 6 mjeseci do 4 godine su testirana u dvostrukoj dozi od 3µg i nisu pokazala zadovoljavajuću zaštitu. Stoga je studija proširena na treću dozu s odmakom od dva mjeseca po drugoj dozi, a rezultati iste se očekuju u travnju 2022. godine³. U međuvremenu, nema odobrenog cjepiva za djecu ispod 5 godina starosti.

Premda su cjepiva dostupna u svim EU zemljama, procijepljenost stanovništva, a pogotovo djece, drastično varira od zemlje do zemlje. Tako je primjerice u Španjolskoj ili Danskoj preko 80% maloljetnika starijih od 12 godina cijepljeno s obje doze, a oko 60% djece u dobi od 5–11 godina⁴, dok su u Hrvatskoj postoci daleko niži. Stoga je do ožujka 2022 tek oko 3% djece u dobi od 10–14 godina te 0,2% u dobi od 5–

godina cijepljeno u RH⁵. Razlozi oklijevanja su višeslojni i složeni, ali sigurno vezani uz percepciju rizika koju javnost ima naspram COVID bolesti te rizika koje nosi cijepljenje. Ovaj tekst nosi kratak pregled rizika koje nosi odobreno cjepivo te rizika od COVID bolesti, hospitalizacije, komplikacija, kroničnih bolesti i smrti kod djece i adolescenata. Konačno, u tekstu ćemo se osvrnuti i na blagodati odobrenog COVID-19 cjepiva u suzbijanju akutne bolesti i njenih komplikacija.

Najopsežniji podaci o sigurnosti cjepiva dolaze iz baze podataka VAERS (Vaccine Adverse Reporting System), sustava pasivne farmakovigilancije cjepiva koju u Sjedinjenim Američkim Državama njeguju FDA (Food and Drug Administration) i CDC (Center for Disease Control). Tijekom studenog i prosinca 2021 je na 8.1 milijuna doza cjepiva koja su data djeci od 5–11 godina starosti prijavljeno 4249 jasno dokumentiranih slučajeva nuspojava cjepiva, što odgovara postotku od 0,05% cijepljenja. Među tim prijavama, 4149 nuspojava je spadalo u blage nuspojave, a tek 100 slučajeva (ili 0,0012% administriranih doza cjepiva) je spadalo u teže nuspojave. Među njima, najčešće nuspojave su bile vrućica i povraćanje. Miokarditis je zabilježen kao

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Luka Čičin-Šain, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-3978-778X>
Helmholtz Centre for Infection Research, 38124 Braunschweig, Njemačka,
e-pošta: Luka.cicin-sain@helmholtz-hzi.de

nuspojava u 11 slučajeva, ali u pravilu blagog tijeka. Dvoje djece je umrlo po cijepjenju, ali u oba slučaja se radilo o djeci s teškim kroničnim bolestima prije cijepjenja, te smrti nisu dovedene u uzročno posljedičnu vezu sa cjepivom⁶.

Dodatne informacije iz iste skupine cijepjene djece su dostupne preko sustava V-Safe, u kome je učestvovalo oko 42 tisuće djece i njihovih obitelji. U ovom sustavu su obitelji na dobrovoljnoj osnovi sudjelovale u redovnim upitima preko smartphone aplikacije u kojima su dostavljali podatke o nuspojavama po cjepivu. Oko 55% je prijavilo lokalne reakcije, a 34% sistemске reakcije po prvoj dozi cjepiva. Po drugoj dozi su sistemске reakcije bile češće i prisutne u oko 40% slučajeva. Međutim tek oko 5% roditelja je prijavilo reakcije koje su djecu onemogućile u svakodnevnim aktivnostima, većinom u prvom danu po prvoj dozi, a 7.5% po drugoj dozi. U V-Safe skupini nisu zabilježene hospitalizacije koje su bile uzrokovane cjepivom. Stoga je velika većina nuspojava u djece od 5–11 godina bila blaga i prolazna⁶.

U dobnoj skupini od 12–17 godina je u VAERS sustavu primjećena nešto učestalija pojava miokarditisa, naročito po drugoj dozi cijepjenja. Pri tome je opisano oko 22 slučaja miokarditisa na milijun cijepjenih u skupini od 12–15 godina te oko 37 miokarditisa na milijun primatelja druge doze u dobi od 16–17 godina. Većina tijekova miokarditisa je bila blaga i prolazna, a jedina tri slučaja miokarditisa sa smrtnim ishodom u dobi ispod trideset godina starosti su bila vezana uz dokumentiranu virusnu infekciju. Miokarditisi su opisani u ovoj skupini i po booster dozi. Na ukupno 2,8 milijuna booster doza za skupinu od 12–17 godina starosti, opisano je ukupno 32 slučaja ozbiljnih miokarditisa. 27 među njima su zahtjevali hospitalizaciju, ali su svi bili otpušteni iz bolnice do veljače 2022., od kojih je 18 potpuno ozdravilo, a 9 se još oporavljalo⁷. Stoga je i u ovoj skupini velika većina nuspojava bila blaga i prolazna.

Premda je tijek bolesti po COVIDu kod djece u pravilu blag, teški oblici, hospitalizacije pa i smrti su jasno dokumentirane i ne mogu biti isključene, čak ni kod naočigled zdrave djece u trenutku infekcije. Dugoročne posljedice su jasno dokumentirane kod odraslih, a naziv Long-COVID je poznati entitet, ali je slabije praćen kod maloljetnika. Ipak, jedna novija studija iz Velike Britanije na uzorku od oko šest tisuća tinejdžera, od kojih je polovica imala PCR dokumentiranu infekciju, a druga polovica služila kao kontrolna skupina⁸, je pokazala da je kod maloljetnika po COVIDU došlo do češće pojave simptoma poput zamora, glavobolja i dispneje, a gotovo dvostruko češće pojave višestrukih simptoma nego kod vršnjaka iz kontrolne skupine. Nažalost, ovi problemi su slabo prepoznati, što povećava rizike od dugoročnih posljedica za mladu

populaciju. Stoga prednosti cjepiva kod mladih ne treba samo sagledavati u prizmi zaštite od akutnog tijeka bolesti, nego i zaštite od dugoročnih posljedica te komplikacija u vidu multisistemskog imunog sindroma u djece (MIS-C).

Efikasnost cjepiva po cijepjenju je u kliničkim istraživanjima prije odobrenja bila visoka i iznosila oko 90% zaštite protiv COVID infekcije za obje dobne skupine^{1,2}. Pad zaštite je primjećen po pojavi Omikron varijante, što je slično situaciji i za druge starosne skupine. Tako je u američkoj saveznoj državi New York opisan pad zaštite od infekcije u djece od 12–17 godina na 51%, a kod djece od 5–11 godina na 12%⁹. Zaštita od hospitalizacije je pala na 73% za djecu od 12–17 godina te na 48% za dobnu skupinu od 5–11 godina. Naročito znakovit je bio pad efektivnosti zaštite s vremenom, jer su dva tjedna po cijepjenju tinejdžeri imali efektivnost protiv infekcije od 76% a 28–34 dana po cijepjenju 56%, dok je kod djece od 5–11 godina primjećena zaštita od 65% u drugom tjednu po cijepjenju, ali tek 12% u razdoblju 28–34 dana⁹. Ukupno, ti rezultati su upućivali da druga doza cjepiva, premda je pružala određenu zaštitu protiv hospitalizacija, nije bila dostatna kod velikog postotka adolescenata, a naročito djece, upućujući na potrebu za boosterom, kako bi djeca bila zaštićena protiv Omikron varijante. Da je to doista slučaj ukazuju rezultati nove CDC studije¹⁰, koja je kod boosteriranih tinejdžera od 16–17 godina starosti pokazala efektivnost od zavidnih 81% protiv infekcije Omikron varijantom, premda te rezultate treba potvrditi u idućim studijama.

Cjepiva su pokazala i visoku zaštitu protiv MIS-C, pri čemu su dvije doze cjepiva dovele do pada MIS-C od 91%, a nijedno cijepjeno dijete s MIS-C-om nije bilo životno ugroženo, dok je 39% necijepjene djece s MIS-C simptomima trebalo biti zaprimljeno u jedinice intenzivnog liječenja¹¹. Treba naglasiti da ova studija nije bila koncipirana kako bi pratila imunost kroz vrijeme, a provedena je prije nego je Omikron postao dominantna varijanta.

Zaključno, cjepiva pružaju zaštitu protiv COVID infekcije i brojnih komplikacija koje mogu uslijediti po infekciji, ali je svijest o problemima koje djeca i adolescenti mogu imati po infekciji slabo razvijena u hrvatskoj javnosti. S pojavom Omikrona je efektivnost cjepiva opala, uključivo efektivnost kod djece koja su primila obje doze. To međutim ne bi trebao biti razlog za defetizam i odustajanje od mogućnosti da zaštitimo djecu, jer je očito da booster doza pomaže i ovoj dobnoj skupini. Zdravstveni djelatnici trebaju biti narodni učitelji, rekao je Andrija Štampar. Stoga je važno da u svojoj praksi objasnimo obiteljima i rizike COVIDa, kao i prednosti koje cijepjenje može pružiti njihovoj djeci.

LITERATURA

1. *Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S i sur.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *The New England Journal of Medicine.* 2021;385(3):239–50.
2. *Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC i sur.* Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *New England Journal of Medicine.* 2021;386(1):35–46.
3. Pfizer and BioNTech provide update on rolling submission for emergency use authorization of their COVID-19 vaccine in children 6 months through 4 years of age: Pfizer/Biontech; [updated 2022, February 11. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-rolling-submission>
4. *Ian S.* COVID vaccines: Which countries are vaccinating children over 5 and how do they compare? : *Euronews*; 2022 [updated 25 February 2022. Available from: <https://www.euronews.com/next/2022/02/25/covid-vaccine-for-children-who-in-europe-is-leading-the-race>.
5. RH Dobna piramida – Procijepljenost. 2022.
6. *Hause AMB, J, Marquez P, Myers TRG, J, Su JR, Zhang B, Thompson D i sur.* COVID-19 Vaccine Safety in Children Aged 5–11 Years — United States, November 3–December 19, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* 2021;70(51/52):1755–60.
7. *Hause AMB, J, Marquez P, Abara WE, Olubajo B, Myers TR, Gee J i sur.* Safety Monitoring of COVID-19 Vaccine Booster Doses Among Persons Aged 12–17 Years — United States, December 9, 2021–February 20, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:347–351. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7109e2>. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* 2022;71(9):347–51.
8. *Stephenson T, Pinto Pereira SM, Shafran R, de Stavola BL, Rojas N, McOwat K i sur.* Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLOcK): a national matched cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health.*
9. *Dorabawila V, Hoefler D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES.* Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5–11 and 12–17 years in New York after the Emergence of the Omicron Variant. *medRxiv.* 2022:2022.02.25.22271454.
10. *Klein NP, Stockwell MS, Demarco M, Gaglani M, Kharbanda A, Irving SA i sur.* Effectiveness of COVID-19 Pfizer-BioN-Tech BNT162b2 mRNA Vaccination in Preventing COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Nonimmunocompromised Children and Adolescents Aged 5–17 Years — VISION Network, 10 States, April 2021–January 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* 2022;71(9):352–8.
11. *Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, Price AM, Boom JA i sur.* Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioN-Tech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years — United States, July–December 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* 2022;71(2):52–8.