

Läbipõdemine võrreldes vaktsineerimisega annab parema kaitse koroonaviiruse vastu

08.10.21

Artikkel ilmus EPL-s 14.10.21 toimetuse poolt muudetud pealkirja ja alapealkirjadega.

Autorid:

Alar Aab, PhD arstiteadustes, Lundi Ülikooli lektor

Kaari Saarma, MSc molekulaarbioloogias, sõltumatu Covid-19 uurija

Sirje Rüütel Boudinot, PhD molekulaarses immunoloogias, TTÜ dotsent

Viirushaiguse läbipõdemine, võrreldes vaktsineerimisega, annab pikaajalisema ja laialdasema kaitse Sars-CoV-2 viiruse vastu. Seda kinnitavad nii teadusuuringud kui ka meditsiinistatistika. Põhjuseks on ilmselt see, et kui vaktsiiniga immuniseeritakse vaid ühe valgu – ogavalgu – suhtes, siis läbipõdemisel pea kõigi viiruse 29 valgu suhtes.

Enamasti toimub koroonaviirusega nakatumine ülemistes hingamisteedes – nina ja kurgu limaskestadel. Haigussümptomid on kerged või täiesti märkamatud. Harvadel juhtudel jõuab nakkus ka kopsude alaossa ja siis kulgeb haigus oluliselt raskemalt.

Enamasti ei teata, et ülemistes hingamisteedes asub võimas immuunsüsteemi osa nn limaskestadega seotud immuunsüsteem. mRNA vaktsiin tekitab tugeva kaitse kehasiseselt, kuid kahjuks selle mõju limaskestadega seotud immuunsüsteemi aktiveerimisel on piiratud. Karjaimmuunsuse saavutamiseks tuleks vaktsiinidega aktiveerida just see immuunsüsteemi osa ja ideaalis peaks Covid-19 vaktsiini manustama kas nina või suu kaudu näiteks tilkadena. Kahjuks meil selliseid vaktsiine veel pole, kuid need on väljatöötamisel. Senikaua saame kasutada mRNA vaktsiine, mis küll karjaimmuunsust kaasa ei too, aga on ennast tõestanud raskelt kulgeva haiguse ärahoidjana.

Israeli uuring: vaktsineeritutel on läbipõdenutest 27 korda kõrgem risk haigestuda

Israeli hiljutine uuring näitas, et haiguse läbipõdemine annab delta tüve puhul vaktsineerimisega võrreldes pikema ja tugevama kaitse nakatumise, haigestumise ning haiglaravi vajaduse vastu.¹ Uuring oli suur - valimid tehti populatsioonist, mis hõlmas 673676 vaktsineeritut, 62883 läbipõdenut ja 42099 läbipõdenut, kes olid lisaks saanud ühe doosi vaktsiini.

Esimeses võrdluses olid vaktsineeritud ja läbipõdenud, kelle vaktsineerimisest või läbipõdemisest oli möödas 4-7 kuud. Vaktsineeritutel oli läbipõdenutest 13 korda kõrgem risk nakatuda ja 27 korda kõrgem risk sümptomaatiliselt haigestuda. Selle valimi 16215- läbipõdenust haigestus sümptomaatiliselt vaid 8 ehk 0,05% ja nendest vaid 1 vajas haiglaravi.

Teiseks võrreldi vaktsineeritud, kelle vaktsineerimiskuurist oli möödas 4-7 kuud, läbipõdenutega, kel oli põdemisest möödas kuni poolteist aastat. Nakatumise, haigestumise ja haiglaravi vajaduse ennetuses oli läbipõdemise kaitse vaktsineerimisest vastavalt 6, 7 ja 6,7 korda parem. See näitab, et pikema aja jooksul läbipõdemisest saadud kaitse veidi väheneb, ent on endiselt 6-7 korda tugevam kui vaktsiinidest saadud kaitse. Selle valimi 46305 läbipõdenust haigestus vaid 68 ehk 0,15% ja nendest 4 vajas haiglaravi.

Kolmandas võrdluses leiti, et ühe doosiga vaktsineerimine annab läbipõdenutele väikse (0,5 kordse) lisakaitse nakatumise vastu, hoides ära 17 nakatumist 14029 läbipõdenu hulgas. Ent haigestumise vastu ei olnud statistiliselt märgatavat lisakaitset. 14029 läbipõdenust haigestus 23 ja 14029-st ühe doosiga vaktsineeritud läbipõdenust 16 inimest, seega vaktsiin hoidis ära 7 kergemat haigestumist. Vaid 0,16% läbipõdenutest haigestus selles valimis uuesti ja keegi neist ei vajanud haiglaravi.

Kas läbipõdenuid tasub vaktsineerida 6 kuu pärast?

Vaadelgem uuringu andmeid kriitiliselt. Selleks et ära hoida 7 kergemat haigestumist, peaksid 14029 läbipõdenut end vaktsineerima. Ent vaktsineerimisega kaasneb alati terviserisk. On teada, et läbipõdenutel esineb sagedamini vaktsiinijärgseid kõrvaltoimeid kui neil, kes pole viirusega varem kokku puutunud. Pea pooltel on pärast vaktsineerimist 1-3 päeva gripilaadsed sümptomid, mis on võrreldavad kerge Covid-19 sümptomitega. Näiteks *Zoe Covid* uuringus täheldati, et läbipõdenud kannatasid kõrvaltoimete tõttu ligi kaks korda sagedamini ja 3%-l kehtsid sümptomid üle kolme päeva.² Lisaks kaasneb vaktsiiniga ka tõsiste kõrvaltoimete risk.

Teaduspõhine vaktsineerimisprogramm peaks kaasama riski ja kasu võrdlust. Tuleks kaaluda, kas vaktsineerida läbipõdenuna ühe doosiga või lükata vaktsineerimist edasi, nii et läbipõdemisest oleks möödas vähemalt aasta.

Israeli uuringu tulemuste järgi ei kaalu vaktsiinist tulenev kasu üles selle kõrvaltoimeid. Ühel kaalukaasil on vaktsiini toodud kasu – ära on hoitud 7 kergemat haigestumist. Teisel kaalukaasil on peale vaktsiini rahalise kulu u 6000 inimesel esinevad kerged kõrvaltoimed ja ka väike arv tõsiseid kõrvaltoimeid vahetult pärast vaktsineerimist. Tasub ka meeles pidada, et vaktsiinide pikaajase ohutuse kohta pole veel piisavat infot.

Israeli uuringut ajakirjas *Science* tõlgendanud artikkel ei tõstatanud küsimust, kas läbipõdenuid üldse tasub vaktsineerida 6 kuu järel, vaid hoopis arutles selle üle, kas mõistlik oleks teha üks või kaks doosi.³ On selge, et vaktsineerides antikehade tiiter läbipõdenutel suureneb, aga selle reaalne kasu nakatumise ja haigestumise ärahoidjana on üliväike.

Läbipõdenute risk uuesti haigestuda on väike

Israeli uuring kinnitas seda, mis on selge juba immunoloogia baaskursuselt: läbipõdemise järgne immuunsus on tugevam ja pikaajsem kui vaktsiinist saadu.

On veider, et pandeemia ajal on see õpikutõde ununenud ja selle asemel on laialdaselt väidetud, et hoopis vaktsiinidest saab parema immuunsuse. Nii võib tunduda, kui mõõta vaid antikehade taset ning unustada sootuks muud immuunsüsteemi komponendid – näiteks T- ja B-rakud. Pärast läbipõdemist varieerub inimeste antikehade tase suuresti ja osal kaovad antikehad kiiresti või pole neid üldse. Sellest hoolimata on läbipõdenud üldjuhul uuesti haigestumise vastu hästi kaitstud.

Kümned uuringud, meditsiinistatistika ja ka reaalne kogemus kinnitavad, et korduvnakatumisi ja –haigestumisi esineb harva. Mais 2021 avaldatud ülevaateartikkel analüüsis 11-t suure valimimiga uuringut ning leidis, et läbipõdenute korduvnakatumine oli väga haruldane ja jäi eri uuringutes vahemikku 0-1,1%. Mitte ükski uuring ei kirjeldanud riski kasvamist aja möödudes. Uuring järeldas, et loomulik immuunsus püsib samal tasemel vähemalt 10 kuud, ent suure tõenäosusega kauem.⁴

Kui miski Iisraeli uuringu puhul üllatas, siis see, et 4-7 kuu järel oli vaktsiini kaitse läbipõdemisega võrreldes oodatust väiksem. Nimelt varasemas Iisraeli terve populatsiooni uuringus alfa tüve leviku ajal, mil vaktsineerimisest oli möödunud 1-3 kuud, andsid nii vaktsineerimine kui ka läbipõdemine nakatumise, haigestumise, raskelt haigestumise ja surma vastu samaväärse üle 90% kaitse.⁵ Värske Iisraeli uuring kinnitas aga riigi kurba meditsiinistatistikat: pärast 4 kuud hakkab vaktsiinide kaitse langema.

Ent positiivne on see, et ka kergelt nakkava delta tüve puhul on läbipõdenute uuesti haigestumine haruldane ja raskelt haigestumine veel haruldasem. Uuringu kolmes valimis haigestus vaid 0,05-0,16% läbipõdenutest, neist valdav enamik kergelt.

Läbipõdenute harv uuesti haigestumine on nii Eestis kui ka mujal maailmas ametlikult hästi varjatud saladus. Meelsamini räägitakse hoopis sellest, et ei ole teada, kaua loomulik immuunsus kestab ja kas see ka uute tüvede puhul toimib. Seda, et Eestis on uuesti nakatunud kõikide 2021. aastal nakatunute hulgas vaid ca 0,05% saab Terviseametilt teada teabenõudega, ent avalikult seda teavet ei jagata.

USA haigla Cleveland Clinic jälgis oma 52000 töötajat 5 kuud pärast vaktsineerimise algust. Töötajatest 2579 olid varasemalt nakatunud (neist 1359 vaktsineerimata) ja mitte ükski neist ei nakatunud sümptomaatiliselt uuesti. Uuringu ajal nakatus 2154 töötajat, kes varem polnud nakatunud. Neist 15 olid vaktsineeritud ja 2139 vaktsineerimata. Vaktsineerimine kaitses hästi varem nakatunute töötajaid, ent läbipõdenud töötajad ei saanud vaktsiini kasu.⁶ Hiljuti eemaldas Cleveland haigla selle uuringu kokkuvõtte oma kodulehelt ja asendas selle soovitusel vaktsineerida end ka läbipõdenuna. Teaduse politiseerimine on pandeemia ajal suur probleem.

Immuunsüsteemis on antikehadele lisaks muid olulisi komponente

Antikeha testides mõõdetakse enamasti IgG ja IgM antikehade tiitrit, ent viiruse esmasel tõrjel on limaskestade IgA antikehad võimsamate neutraliseerivate omadustega ja seetõttu on IgA roll nakatumise ärahoidmises on suurem.⁷ Pärast nakatumist tekivad limaskestadele IgA antikehad, mis blokeerivad viiruse uuel kokkupuutel. Tõhusalt kaitseksid nakatumise vastu ka ninasprei vaktsiinid.^{8 9}

Arvukad uuringud osutavad, et pärast läbipõdemist tekkinud immuunsus on pikaajaline, mitmekülgne ja tõhus ka uute tüvede vastu. Järgnevas toome selle ilmetamiseks mõned näited uuringutest. Näiteks on leitud, et pärast läbipõdemist saadud antikehad on laiema spektriga ja võimekamad kui vaktsineerimisega esile kutsutud antikehad. Läbipõdenute mRNA vaktsiinidega vaktsineerimine tõstab küll antikehade hulka, ent ei paranda nende kvaliteeti uute tüvede vastu.^{10 11}

Mais 2021 ajakirjas *Nature* avaldatud uuring näitas, et pärast läbipõdemist tekkisid pikaajalised ogavalgu-spetsiifilised luuüdi plasmarakud (BMPCs) ja B-mälurakud. Varasemast on teada, et luuüdi plasmarakud võivad antikehi toota isegi aastakümneid. Ogavalgu vastaste antikehade tiiter langes ootuspäraselt esimese nelja kuu jooksul. Pärast seda langus aeglustus ning antikehad olid tuvastatavad ka 11 kuud pärast läbipõdemist.¹²

Ajakirjas *Science* avaldatud uuringus eraldasid teadlased läbipõdenud patsientidel nelja tüüpi superantikehad, mil oli võime neutraliseerida 23 erineva viiruse variandi ogavalku. Kolm antikeha neljast suutsid efektiivselt neutraliseerida ka kõiki murettekitavat 13 varianti (VOC). Uuring näitab, et vana viiruse tüvega nakatumine tekitab antikehad, mis efektiivselt neutraliseerivad ka uute tüvede ogavalku.^{13 14}

Ajakirjas *Nature* avaldatud uuring viitab sellele, et läbipõdemise järgne immuunsus on pikaajaline. Pärast läbipõdemist tekkinud B-rakud arenevad edasi vähemalt ühe aasta. Selle aja jooksul toodavad B-mälurakud erinevaid laiahaardelisi antikehi, mis on murettekitavate tüvede mutatsioonide suhtes resistentsed.¹⁵ B-mälurakud on pikaajalised rakud, mis püsivad aastakümneid.

Juulis 2021 ajakirjas *Cell* avaldatud ülevaade võttis luubi alla 25 T-rakkude epitoope käsitletud uuringut. Läbipõdenute hulgas on tuvastatud üle 1400 T-rakkude poolt ära tuntud Sars-CoV-2 epitoobi, mis viitab sellele, et on äärmiselt ebatõenäoline, et uued viiruse variandid suudaks mööda hiilida T-rakkude äratundmisest populatsiooni tasandil.¹⁶ Seega on tõenäoline, et läbipõdemine pakub vähemalt osalist kaitset aastateks.

Kas "faktikontroll" vajab omakorda tõekontrolli?

Kuna olemasolevate vaktsiinide võime nakatumisi ära hoida on piiratud, pole nendega võimalik saavutada karjaimmuunsust. Seda kinnitab Eestis ja mujal peale uuringute ka meditsiinistatistika. Eestis on u 30% nakatunuid ja haiglaravi vajajaid vaktsineeritud ning see protsent aja jooksul suureneb. Suure 80% vaktsineeritusega Singapuris on senise pandeemia kõrgeim nakatumislaine. Sarnane olukord on paljudes suure vaktsineeritusega riikides. Karjaimmuunsuse

tekkele aitab kaasa haiguse läbipõdemine – ka siis, kui see on toimunud pärast vaktsineerimist. Covid-19 vaktsiinide roll on ära hoida rasket haigestumist ja surma.

Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) muutis oktoobris 2020 karjaimmuunsuse definitsiooni ja läks sellega vastuollu kogu varasema teadusega. WHO hinnagul oli see saavutatav ainult vaktsineerimise, mitte haiguse läbipõdemise kaudu. Pärast ulatuslikku kriitikat oli WHO sunnitud valedefinitsiooni korrigeerima. Nüüdsest on karjaimmuunsus WHO hinnangul saavutatav nii vaktsineerimise kui ka haiguse läbipõdemise kaudu, ent WHO soovitab seda tungivalt saavutada vaktsineerimise kaudu.

AP faktikontroll väidab, et Covid-19 vaktsiinidest saab parema immuunsuse kui läbipõdemisest.¹⁷ Samal seisukohal on ka WHO ja USA Haiguste Kontrolli ja Tõrje Keskus (CDC). AP faktikontrolli tõendusmaterjaliks on eksperdi hinnangud ja väike 246 nakatunuga CDC uuring, mis sisaldas mitmeid puudusi.¹⁸

Teises CDC poolt rahastatud uuringus järeldati 144 inimese antikeha tiitri põhjal, et vaktsiinide antav immuunsus on läbipõdemisest parem.¹⁹ Seevastu tuhandete vaktsineeritute ja läbipõdenute antikehade taset võrrelnud Iisraeli uuring jõudis vastupidise järelduseni. Vaktsineeritute antikehade tase oli esimesel kuul kõrgem kui läbipõdenutel, ent langes seejärel palju kiiremini kui läbipõdenutel. Kui vaid 10,8% läbipõdenutel oli antikehade tase alla referentsväärtuse (50 AU/mL) 9 kuu pärast, siis vaktsineeritute 16,1%-l juba 6 kuu pärast.²⁰

On üksjagu läbipõdenuid, kelle antikeha tiiter on enam kui aasta pärast uuesti mõõtes sama kõrgel tasemel. See viitab uuele kokkupuutele viirusega, sest tavaliselt antikehad langevad aja möödudes. Vaktsineerimist edendav Gavi allianss väidab, et tugevamad kõrvaltoimed läbipõdenuna näitavad seda, et keha tunneb viiruse ära, ja nende pärast ei pea muretsema.²¹ Ent Gavi ei põhjenda seda, miks uuel kokkupuutel viirusega ei teki enamikul mingeidki sümptomeid, ent antikehade määr suureneb.

Läbipõdemist tuleks testida enne vaktsineerimist

Umbes pooled Eesti elanikest haiguse juba läbi põdenud ja suur osa nendest enese teadmata. Läbipõdemist saab odavalt tuvastada antikeha testidega, mis eristavad vaktsiinidest ja läbipõdemisest saadud immuunsust. S-valgu vastased antikehad saab nii vaktsiini kui läbipõdemisega, kuid N- ja M-valgu antikehad ainult läbipõdemisega.

Kahjuks pole kriisijuhid seni ilmutanud huvi läbipõdenute tuvastamise vastu, kuigi läbipõdenud on vaktsineeritute paremini kaitstud. Antikeha testi põhjal ei anta Covid-19 läbipõdemise tõendit. Samuti ei testita inimesi enne vaktsineerimist, et selgitada välja, kas haigus on läbi põetud või mitte. Ometi oleks seda vaktsineerimisega paratamatult kaasnevate ebavajalike terviseriskide vältimiseks vaja.

Antikehad on vaid üks osa tervest immuunsüsteemist ja üksnes nende mõõtmine alahindab immuunsust. Negatiivse antikeha testi puhul on võimalik mõõta rakulist immuunsust T-rakkude testiga, mis on paljudes riikides kasutusel, aga Eestis mitte.

Positiivne antikeha või rakulise immuunsuse test peaks olema Covid-tõendi väljastamise alus.

Juba 2020. aasta sügisel oli selge, et korduvnakatumisi on väga vähe, ent läbipõdenud ei saanud karantiinivabastust. Läbipõdenud said 6 kuuks karantiinivabastuse esmakordselt alles jaanuaris 2021 ehk vaktsineeritutega samal ajal. Teaduslikult lähenedes peaks läbipõdenute Covid-tõend kehtima vähemalt 12 kuud ja vaktsineeritutel 6 kuud, kuid paraku on valitsuse korraldused olnud vastupidised. Reegel sunnib läbipõdenuid vaktsineerima juba 6 kuud hiljem. Samas ei vaja läbipõdenud Covid-19 vaktsiini ega peaks võtma sellega seotud terviseriski vähemalt 12 kuu jooksul pärast nakatumist.

Viited:

- ¹ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262415v1.full>
- ² <https://covid.joinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid>
- ³ <https://www.science.org/news/2021/08/having-sars-cov-2-once-confers-much-greater-immunity-vaccine-vaccination-remains-vital>
- ⁴ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2260>
- ⁵ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.20.21255670v1.full-text>
- ⁶ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21258176v3>
- ⁷ <https://stm.sciencemag.org/content/13/577/eabd2223>
- ⁸ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644621003317>
- ⁹ <https://science.sciencemag.org/content/373/6553/397>
- ¹⁰ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.29.454333v2>
- ¹¹ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.06.455491v1>
- ¹² <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03647-4>
- ¹³ <https://www.news-medical.net/news/20210705/Scientists-identify-natural-SARS-CoV-2-super-immunity-against-23-variants.aspx>
- ¹⁴ <https://science.sciencemag.org/content/373/6556/eabh1766>
- ¹⁵ <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03696-9>
- ¹⁶ <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.010>
- ¹⁷ <https://apnews.com/article/fact-checking-130053228518>
- ¹⁸ https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e1.htm?s_cid=mm7032e1_w
- ¹⁹ <https://trialsitenews.com/nebraska-medicine-declares-natural-immunity-inferior-to-vaccine-but-whats-their-evidence/>
- ²⁰ <https://doi.org/10.1101/2021.08.19.21262111>
- ²¹ <https://www.gavi.org/vaccineswork/why-vaccine-side-effects-might-be-more-common-people-who-ve-already-had-covid-19>