

Očkovanie proti COVID-19 u onkologických pacientov

Abstrakt

V EÚ sú v čase písania tohto príspevku 3 schválené vakcíny na klinické použitie. V registračných štúdiách na tieto vakcíny neboli zahrnutí onkologickí pacienti, avšak máme aj nové dáta z očkovacích registrov, ktoré už zahŕňajú aj onkologických pacientov. Extrapoláciou so štúdií s chrípkovou a herpes vakcínou vieme, že očkovacie programy sú efektívne aj u týchto pacientov. Podľa medzinárodných odporúčaní je vhodné zaočkovať všetkých onkologických pacientov ako vysokorizikóvu skupinu. Detaily pri jednotlivých kategóriách sú spomenuté v článku.

Kľúčové slová

mRNA vakcína, COVID-19, očkovanie, onkologický pacient, chemoterapia

Abstract

Three vaccines are approved for clinical use in EU. Even though cancer patients were not included in their registration trials, we have emerging data from observational studies that included these patients. By extrapolation from flu and herpes vaccination, we know that vaccinations are beneficial in cancer patients. International guidelines recommend vaccination of all cancer patients as part of a high-risk group. Details regarding subgroups of patients are mentioned in the text.

Key words

mRNA vaccine, COVID-19, vaccination, cancer patient, chemotherapy

Očkovanie, kedysi tak samozrejماً súčasť prevencie infekčných ochorení, stráca vplyvom rôznych dezinformačných správ svoje dlhoročné (a samozrejmé) postavenie a stáva sa vďačným predmetom konšpirácií, témou influencerov a neodborníkov na sociálnych sieťach. Bohužiaľ, správy o možných nežiaducich účinkoch očkovania, často nepotvrdených v rovine „kamarát môjho suseda“, „špičkový vedec na univerzite vo Švajčiarsku“ a pod. majú násobne vyšší dopad na laickú verejnosť ako údaje o počte predídenných ochorení a/alebo úmrtí. Očkovanie proti ochoreniu COVID-19 je však iné. Ochorenie t.č. prebieha na celom svete vo forme pandémie, v druhej vlne sa už (snád) vytratili názory že ide o hoax a o neexistujúcu, vymyslenú nákazu. Už asi každý Slovák mal v rodine alebo v blízkom okolí človeka s COVID-19 infekciou (aj keď s rôznym priebehom). Do tohto scenára, a navyše s puncom nedostatkového článku, prichádza očkovanie proti COVID-19. Ľudia, ktorí by sa inak nikdy nedali zaočkovať v dospelosti alebo séniu proti chrípke alebo pneumokokom, zrazu uvažujú nad očkovaním alebo dokonca sa domáhajú prioritizácie. A samozrejme sa to týka aj našich pacientov.

Onkologickí pacienti sú zaradení do rizikovej populácie podľa vyhlášky MZSR 58/2021, a tak sa vynárajú otázky vhodnosti a bezpečnosti vakcín u onkologických pacientov. V súčasnosti, z viac 70

vakcín v klinických skúšaníach, majú 3 podmienenú registráciu na klinické použitie v EÚ (tabuľka 1.)(1).

Tabuľka 1. Schválené vakcíny v EÚ pre klinické použitie

Výrobca	Technológia	Min. vek	Interval medzi dávkami	Možné rozpätie dávok	Uchovávanie (teplota)	Počet dávok/amp
Pfizer	mRNA	≥ 16 rokov	21 dní	17-42 dní	-80°C – -60°C -25°C – -15°C (2 týždne) +2°C – +8°C (do 5 dní)	6
Moderna	mRNA	≥ 18 rokov	28 dní	24-42 dní	-25°C – -15°C +2°C – +8°C (do 30 dní)	10
AstraZeneca	Adenovírusový vektor	≥ 18 rokov	28 dní	24-84 dní	+2°C – +8°C	8-10
Janssen	Adenovírusový vektor	≥ 18 rokov	1 dávka	16.2.2021 EMA obdržala žiadosť o podmienenú registráciu		

Vakcína spoločnosti Pfizer/BioNTech sa podáva ako i.m. injekcia v dvoch dávkach v odstupe 3 týždňov. Po tejto schéme je efektivita nad 92%. Bola schválená na základe štúdie fázy II/III s viac ako 43 tisícami dobrovoľníkov od 16-91 rokov. Efektivita bola pozorovaná nezávisle od veku, pohlavia, etnika (2) Vakcína od Moderna je podobná Pfizer vakcíne, s 4 týždňovým intervalom medzi dávkami. Efektivita v štúdií fázy III na viac ako 30 tisíc dobrovoľníkov bola vyše 94% v prevencii symptomatického ochorenia. Efektivita bola pozorovaná nezávisle na veku, pohlavia, alebo pridružených ochorení (3). U zaočkovaných nad 65 rokov bola efektivita ≥86%. Tretia vakcína, od AstraZeneca, je založená na opičom adenovíruse ako vektore, ktorý už nieje schopný replikácie. Predbežné dáta boli publikované z dvoch klinických skúšaní u viac ako 11 tisíc dobrovoľníkov od 18-55 rokov. Efektivita bola 70,4% v prevencii klinického ochorenia. Zaujímavé je zistenie zvýšeného titra neutralizačných protilátok pri podaní druhej dávky až v 12 týždňoch. Preto v UK sa odporúča druhá dávka až s takýmto dlhým odstupom.

Štvrtá, nádejná vakcína na registráciu v EU je od firmy Janssen. Je založená tiež na adenovírusovom vektore, ale vyžaduje iba jedno podanie, čo je obrovská logistická výhoda pri celoplošných očkovacích programoch. Na základe predbežných dát je efektivita na úrovni 66% v prevencii stredného/ťažkého priebehu a na úrovni 85% v prevencii ťažkého/kritického priebehu. Efektivita sa zdá byť nižšia ako horeuvedené 3 vakcíny, ale treba si uvedomiť, že ide iba o jednu dávku vakcíny (a nie dve) a štúdia už zahŕňala aj infekcie z novými variantmi SARS-CoV-2 vírusu (4). Dňa 27.2.2021 bola odporúčaná na použitie v USA liekovým úradom FDA.

Efektivita v prevencii asymptomatického ochorenia (nosičstva) bola uvedená iba v registračnej štúdií s AstraZeneca vakcínou na úrovni 58,9% a veľmi povzbudivá bola odhadovaná efektivita na asymptomatické ochorenie z Pfizer vakcíny z observačnej štúdie z Izraela – 90% (5). Je tak nádej, že vakcíny proti COVID-19 pomôžu prerušiť asymptomatický prenos infekcie (6). Všeobecné kontraindikácie sú alergické reakcie na predchádzajúce podanie vakcíny, na jej zložky a akútne prebiehajúce ochorenie. Zaočkovať by sa mali aj osoby, ktoré prekonali COVID-19 infekciu, s hocikým, aj asymptomatickým priebehom. Keďže reinfekcia počas 3 mesiacov od prekonania COVID-19 infekcie je zriedkavá, je možné počkať s očkovaním až po tejto dobe. V žiadnych

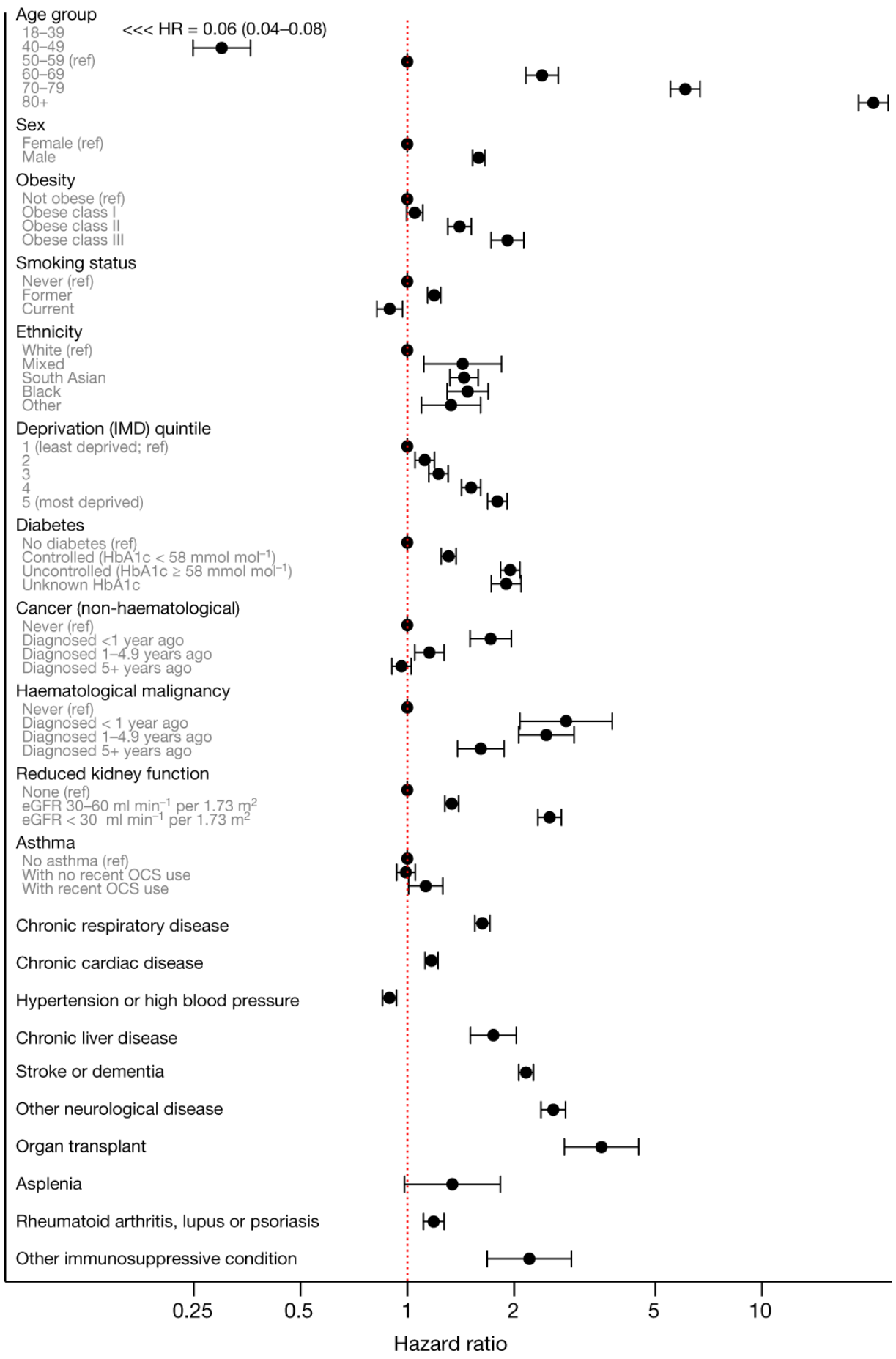
registračných štúdiách troch schválených vakcín neboli zahrnutí onkologickí pacienti na aktívnej imunosupresívnej liečbe, ale boli zahrnutí napr. pacienti s HIV infekciou. V nedávne publikovanej observačnej štúdie z Izraela s Pfizer vakcínou bolo zaočkovaných skoro 600 tisíc občanov. V tejto kohorte bolo aj 11 tisíc onkologických pacientov, avšak dáta pre túto kohortu neboli zatiaľ prezentované. Všeobecne, efektivita vakcíny v tejto veľkej štúdií bola vyše 90% po druhej dávke (5).

Z pokusov na opiciach vyplýva, že dominantná ochrana pred infekciou ide cez neutralizačné protilátky, ale dôležité sú aj CD8+ T-bunky, ktoré túto odpoveď zosilňujú (7). Aj napriek tomu, pacientov, ktorí sú zaočkovaní mRNA vakcínou počas prebiehajúcej imunosupresívnej liečby sa t.č. neodporúča preočkovávať po skončení takejto liečby (8).

Všeobecne očkovanie sa odporúča všetkým pacientov so solídnymi nádormi. Extrapoláciou dát z očkovania proti chrípke a herpes zoster u onkologických pacientov na chemoterapii je očkovanie účinné aj u tejto populácie (9). Očkovanie by malo znížiť morbiditu a mortalitu týchto pacientov na COVID-19 a tiež umožniť neprerušenu onkologickú liečbu. Neexistujú žiadne kontraindikácie u týchto pacientov čo sa týka prebiehajúcej onkologickej liečby – chemoterapie, rádioterapie, hormonálnej liečby, biologickej a cielenej liečby, steroidov a operácie. Títo pacienti by mali dostať očkovaciu látku podľa prebiehajúcej vekovej stratifikácie. V súčasnosti neexistujú ďalšie dáta na stratifikáciu týchto pacientov podľa štádia alebo typu nádoru. Pacienti na imunoterapii (t.j. PD-1/PD-L1 inhibítory) majú byť taktiež zaočkovaní, bez nutnosti prerušenia liečby. Dokonca, títo pacienti preukázali zvýšenú odpoveď na chrípkovú vakcínu. Keďže nežiaduce účinky vakcinácie sa môžu prejaviť počas 2-3 dní (hlavne po 2. dávke), odporúča sa očkovať viac dní pred/po podaní imunoterapie alebo chemoterapie, aby sa možné nežiaduce účinky podaných látok nekumulovali (10). Je vhodné vyhnúť sa obdobiu nadiru bielych krviniek.

Pacienti s hematologickými malignitami majú určité špecifiká. Optimálne je zaočkovanie pred začatím lymfodeplečnej chemoterapie/biologickej liečby, respektíve po jej skončení. Problémom ostávajú pacienti na rozbehnutej lymfodeplečnej liečbe (e.g. rituximab, alemtuzumab, blinatumomab a i.), u ktorých sa odporúča očkovanie až po 6 mesiacoch od skončenia tejto liečby alebo po vzostupe lymfocytov nad $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo B-buniek nad 50/ μl . Keďže COVID-19 očkovanie vytvára aj T-bunkovú (pamäťovú) imunitu, je možné že očkovanie aj počas takejto lymfodeplečnej liečby môže vytvoriť aspoň čiastočnú ochranu. Pacienti s hematologickými malignitami, u ktorých sa plánuje liečba rituximabom, by mali byť prednostne zaočkovaní pred začatím tejto liečby, aj vzhľadom na fakt že majú jednu z najvyšších morbidít a mortalít pri infekcií SARS-CoV-2. Pacienti po autológnej transplantácii krvotvorných buniek môžu byť očkovaní po 2-3 mesiacoch. Pacienti po alogénnej transplantácii, pri neprítomnosti GvHD a anti-CD20 liečby môžu byť očkovaní v 3-6 mesiaci. Po ex vivo deplécii T-buniek alebo po použití posttransplantačného cyklofosfamidu sa odporúča očkovanie po 6 mesiacoch ak je hladina B-buniek nad 50 a CD4+ T-buniek nad 100.

Najviac ohrozená populácia z ťažkého priebehu COVID-19 sú: seniori nad 70 (hlavne nad 80) rokov, kombinácia komorbidít, hematoonkologické ochorenia, pacienti po transplantácii orgánov, u onkologických pacientov hlavne - aktívna protinádorová liečba, prípadne metastatické ochorenie a karcinóm pľúc na imunoterapii. Asociácie rizikových faktorov s rizikom úmrtia na COVID-19 sú prehľadne zobrazené na obrázku 1.



Obrázok 1. Odhadované pomery rizika pre každú charakteristiku pacienta z Coxovho modelu s viacerými premennými. Napr. pacienti nad 80 rokov majú 20-nasobné riziko úmrtia v porovnaní ku 50-60 ročným. Prebraté z Williamson et al. *Nature* 2020;584:430–436.

Záver

Vzhľadom na rizikový priebeh ochorenia COVID-19 u onkologických pacientov sa odporúča u všetkých očkovanie proti COVID-19 s minimálnymi obmedzeniami ako spomínané vyššie.

Literatúra

1. Zimmer C, Corum J, Wee S. Covid-19 Vaccine Tracker Updates: The Latest - The New York Times [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 28]. Available from: www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603–15.
3. 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. *New England Journal of Medicine*. 2021; 354(5):403-16.
4. Janssen Investigational COVID-19 Vaccine: Interim Analysis of Phase 3 Clinical Data Released | National Institutes of Health (NIH) [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/janssen-investigational-covid-19-vaccine-interim-analysis-phase-3-clinical-data-released>
5. 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. *New England Journal of Medicine*. 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2101765, ahead of print.
6. 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(10269):99–111.
7. McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*. 2021;590:630–4.
8. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines | CDC [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
9. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, Boeckh MJ, Brown JW, Pergam SA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10135):2116–27.

10. SARS-CoV-2 Vaccination: Special Considerations in Patients with Cancer [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-webinar-series/sars-cov-2-vaccination-special-considerations-in-patients-with-cancer>