

## **Őssejt transzplantáltak és primer immunhiányos betegek oltása COVID-19 megbetegedés ellen**

*(Az ESID, EBMT, ESH, EULAR munkacsoportok ajánlása, valamint a CDC, ACIP, NHS állásfoglalások irányelvek alapján összeállította dr Kulcsár Andrea, dr Kriván Gergely, dr Goda Vera)*

**A, Súlyos alapbetegségben szenvedő betegek között** fertőzés szempontjából az őssejt transzplantált valamint a primer immunhiányos betegek és az utóbbihoz esetlegesen társuló autoimmun betegségek **kiemelt rizikócsoporthoz** tekinthetők. Nem készült nemzetközi gyermek statisztika és irányelv sem ezekre a betegcsoportokra, ezért gyermek ajánlásnak is jelenleg ezek fogadhatóak el.

Az eddig adatok alapján a fenti immunkompromittált betegek körében **az egyik legmagasabb a beadott oltás nyereség/kockázat aránya.**

**Az őssejt transzplantált, primer immunhiányos és utóbbihoz esetlegesen társuló autoimmun betegségben szenvedők korai oltása a nemzetközi ajánlások alapján javasolt egyéni mérlegelés után.**

Ezt alátámasztják az egyes beteg csoportokra lebontva a nemzetközi **mortalitási, letalitási, gépi lélegeztetési adatok**, melyek a következők:

### **1. Őssejt transzplantált betegek:**

**a, mortalitás** n=500 COVID -19 fertőzött beteg kapcsán *(EBMT Survey adatai)*

-Autológ őssejt transzplantáltak mortalitása **19%**,

-Allogén őssejt transzplantáltak mortalitása **24 %**

- A 30. posttranszplantációs napon n= 318 COVID-19 fertőzött beteg kapcsán a mortalitás **32-34 %** *(Lancet Haematol )*

**b, OS** n=318 beteg kapcsán *( Lancet Haematol)*

-Autológ betegeknél: 67%

-Allogén betegeknél: 68%

**c, gépi lélegeztetés:** n=318 betegből **14%** igényelt gépi lélegeztetést *( Lancet Haematol)*

*(EBMT COVID 19 guidelines V 14 és COVID Vaccine giudlines Version 3 Jan 12 2021, Lancet Haematol Jan 19, 2021)*

### **2. Primer immunhiányos betegek:**

**a,** n=94 COVID-19 fertőzött beteg kapcsán *( Meyts adatai)*

-**intenzív osztályos kezelés 20%** szemben a normál cohort 2,3 %-os értékével

-**letalitás 10 %** szemben a normál cohort 5,4 %-os értékével

**b,** n=100 COVID-19 fertőzött beteg kapcsán *(M Shields adatai)*

-53,3 % igényelt kórházi kezelést

-infekciós fatalitás 20%

-eset-fatalitás 31,6%

-**fekvőbeteg mortalitás 37,5%**

c, További adatok: az olasz (n=94), spanyol (n=47) munkacsoportok közlései alapján is a betegek közel fele igényel kórházi kezelést, itt társuló autoimmun betegségnél és COVID-es betegeknél magasabb mortalitást találtak. (ESID online kongresszus előadásai 2020)

d, 2020 decemberi összesített adatok alapján **1.23 -szor magasabb fogékonyság mellett 10x-szer magasabb mortalitási adatok jellemzőek PID-ben a normál populációhoz viszonyítva**, mely közül kiemelkedőek a kombinált immunhiányos vagy az immundysregulációval járó betegek adatai. (Delavari adatai)

(Meyts, A.M Shileds, Delavari cikkek csatolva)

## B, Az egyes oltóanyagok használatával kapcsolatos hatékonysági és biztonságossági adatok

- Jelenleg nincs nagy betegszámú publikált adat a fenti immunkompromittált beteg csoportok körében egyik oltással kapcsolatban sem.

- **Az mRNA vakcinák az FDA/ CDC/ EMA állás foglalása alapján biztonságosnak tűnnek a nagyszámban beadott oltóanyagok adatai alapján, a vektor vakcinák használatával kapcsolatban még nincs egyértelmű állásfoglalás azok immunkompromittált betegeknél történő adását illetően.**

- Az élő attenuált vagy replikációra képes vírus vektor vakcina ellenjavalt a fenti betegcsoportoknál, noha ezek az oltások még fázis I-II szinten vannak, és a közeljövőben nem várható alkalmazásuk.

- **EBMT/ESID ajánlás alapján bármely Európában elérhetővé váló, a nemzeti oltó programnak megfelelő oltóanyaggal olthatóak az összejt transzplantált és primer immunhiányos betegek, amelyek leiratában nem szerepel ellenjavallatként alap- vagy kísérő betegségük. (Isd 1. táblázat)**

### 1. Táblázat

#### Alkalmazási előírások (2021.02.09 állapot) – alapján ellenjavallatok

SPUTNIK	<p>A védőoltás bármely összetevőjével vagy hasonló összetevőket tartalmazó védőoltásokkal szembeni túlérzékenység;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- korábban előforduló súlyos allergiás reakció;</li><li>- <b>akut, fertőző és nem fertőző betegségek, krónikus betegségek fellángolása</b> – a védőoltás 2-4 héttel a gyógyulás vagy a remisszió után adható be. Nem súlyos, vírus okozta légzőrendszeri fertőzés vagy akut gyomor-bél rendszeri fertőzés esetén a védőoltás a testhőmérséklet normalizálódása után adható be.</li><li>- terhesség és szoptatás;</li><li>- 18 évesnél fiatalabb életkor.</li><li>- krónikus vesebetegség vagy májbetegség esetén, endokrin betegségek esetén</li><li>- jelentős eltérések a pajzsmirigyfunkciós értékekben és nem megfelelően kezelt cukorbetegség, súlyos vérképzőszervi betegségek, epilepszia és más központi idegrendszeri betegségek, akut koronária szindróma és akut agyi keringési történés, szívizomgyulladás, szívbelhártya-gyulladás, szívburokgyulladás.</li><li>- <b>autoimmun betegségben szenvedők</b> (az immunrendszer stimulálása a betegség fellángolásához vezethet, különös körültekintést igényelnek azok a betegek, akik autoimmun betegsége súlyos és életveszélyes állapotok kialakulásához vezethet);</li><li>- <b>rosszindulatú daganatos betegségben szenvedők.</b></li></ul> <p>A II. komponens (az adagolási sorozat 2. adagja) ellenjavallatai:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- súlyos szövődmények az első védőoltás beadása után (anafilaxiás sokk, súlyos, egész testre kiterjedő allergiás reakció, görcsök, 40 °C-nál magasabb láz stb.).</li></ul>
---------	--

COMIRNATY	A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Előző COMIRNATY oltás utáni anafilaxia.
COVID-19 Vaccine Moderna	A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Előző Moderna oltás utáni anafilaxia.
COVID-19 Vaccine AstraZeneca	A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Előző Astra Zeneca oltás utáni anafilaxia.

### **Általános megfontolások:**

Az immunrendszert befolyásoló kezelések illetve az immunrendszert érintő alapbetegség mellett a koronavírus fertőzésre való **fogékonyság is magasabb**, ugyanakkor az **oltás hatékonysága alulmaradhat** az egészséges populációban tapasztalt hatékonysághoz képest, viszont a COVID súlyos lefolyása megelőzhető lehet. Ismert, hogy az oltás egészségesekben sem jelent abszolút védeltséget a fertőzéssel szemben, az oltottak között COVID miatti halálozás nem fordul elő.

Az egészséges populációban koronavírus fertőzést követően 3-6 hónapig védeltség várható az ismételt megbetegedéssel szemben, ezért az oltás időpontja a fertőzést követően legalább három hónappal javasolt. Az immunkompromittált betegeknél a védeltség ennél akár jelentősen rövidebb is lehet, ezért a **három hónapos várakozás az esedékes kezelésekhöz igazodva egyénileg rövidíthető**.

Az alapbetegséget gondozó orvos állásfoglalása alapján **egyéni terv alapján** elbírálандók az összejt transzplantált és primer immunhiányos betegek.

Általánosságban elmondható, hogy amennyiben a beteg állapota stabil, fenntartó immunszuppresszív kezelés mellett **az oltás javasolt**.

**Nem javasolt oltani olyan** instabil beteget, aki éppen mély immunszuppressziót okozó terápia bevezetése közben van vagy frissen diagnosztizált állapota miatt a kezelés késleltetése az alapbetegség romlásához vezetne.

### **Speciális megfontolások:**

#### **Kiemelt immunszuppresszív kezelések oltási válasz szempontjából a fenti betegcsoportban:**

a, Súlyos B- vagy T-sejt depléciót okozó kezelések (mabthera, ocrelizumab, alemtuzumab, cladribine) esetén az alkalmazott szerek hatásmechanizmusa és hatástartama alapján kezelőorvosi döntés az oltás időpontja, az immunizációt a kezelés előtt javasolt komplettálni, ha egyéb szempontból az oltás nem ellenjavallt és a kezelés késleltetése a beteg állapotát nem rontja. Az oltási válasz a kezelés után bizonyos intervallumban nem jön létre, ezért jelen ismereteink alapján az oltás 3-6 hónap halasztása javasolt.

b, TNF -alfa gátló kezelés (pl. IBD-s, Reumatoid arthritises társbetegségeknél) nem jelent oltási ellenjavallatot primer immunhiányos betegeknél sem.

#### **Primer immunhiányos betegek egyes csoportjai:**

B-sejtet érintő primer immunhiányos betegek esetén is javasolt az oltás, mivel náluk a működő T-sejtes immunválasz segíthet kivédeni a súlyos lefolyású koronavírus fertőzést, az oltási válasz hatékonysága azonban jelentősen csökkent lehet az egészségesekhez viszonyítva.

Kombinált immundefektus esetén a gondozó immunológus véleménye alapján javasolt az oltás, az oltásnak ellenjavallata náluk sincs, az oltási válasz hatékonysága azonban jelentősen csökkent lehet az egészségesekhez viszonyítva.

Primer immunhiányos betegeknél az akut és krónikus fertőzések lényegesen gyakoribbak az átlagnépességhez viszonyítva, emellett krónikus autoimmun vagy egyéb gyulladós állapotok gyakran fennállnak kísérőbetegségeként.

2020 Márciusi UKPIN rizikó besorolás nem lett megújítva, de jól tükrözi a PID-es beteganyagban belüli különböző rizikó csoportokat koronavírus fertőzés szempontjából.

	1. csoport (EXTRÉM MAGAS RIZIKÓJÚ CSOPORT)	2. csoport (KÖZEPES RIZIKÓJÚ CSOPORT)	3.csoport (KIS VAGY NORMÁL RIZIKÓJÚ CSOPORT)
Primer immunhiány (PID)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-kombinált immunhiány</li> <li>-CD4 lymphopenia</li> <li>-Bármely kísérőbetegséggel járó, profilaktikus antibiotikumot vagy immunglobulin terápiát igénylő PID</li> <li>-Bármely antibiotikumot vagy immunglobulin pótlást igénylő PID, akinél:               <ul style="list-style-type: none"> <li>--5mg≤/ nap dózisu prednisolon (ekvivalens) kezelés 4 hétnél tovább,</li> <li>--immunszuppresszív kezelés</li> <li>--biológiai terápia</li> <li>--kismolsúlyú immunszuppresszív kezelés zajlik</li> <li>-HLH-val járó betegségek</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Olyan CVID, XLA, CGD amely nem felel meg az 1. csoportnak</li> <li>-Olyan antibiotikumot vagy immunglobulin terápiát igénylő PID, amely nem felel meg az 1. csoportnak.</li> <li>-Komplement deficienciák (kivéve MBL hiány)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Normál tüdőfunkciójú, antibiotikumot vagy immunglobulin pótlást nem igénylő PID</li> <li>-MBL hiány</li> <li>-szelektív IgA hiány</li> </ul>

-Ezen felül a nemzetközi adatok alapján az I-es típusú IFN jelátviteli út zavarai és APECED szindrómában kiemeleten magas halálozási adatokat, súlyos lefolyást figyeltek meg.

**Őssejt-transzplantáltak** esetén a stabil megtapadást követően, illetve őssejt transzplantációra váró un. várólistás betegek esetén is indokolt lehet az oltás.

Csontvelő transzplantáció után a beteg leghamarabb 3 hónap múlva lehet képes oltási válaszra.

Középsúlyos GVHD esetén javasolt, míg akut súlyos nem kontrollált GVHD esetén az oltás halasztása szükséges.

Transzplantált beteg B sejt depletáló kezelését követően vagy B-sejt apláziás CAR-T sejt kezelés után lévő betegnél hat hónapig nem javasolt az oltás.

ATG/alemtuzumab kezelést követően az oltás halasztása szükséges

Lenalidomid vagy TKI kezelés kapcsán egyéni elbírálás szükséges.

**Gyermek és felnőtt betegek esetén a fenti betegcsoportoknál a fészekimmunitás** kialakítása csak az egy háztartásban élő felnőttek elsőbbségi listára helyezett oltásával valósítható meg. A gyermekek életkoruknál fogva jelenleg még nem oltathatók. Ennek változása az elkövetkező hónapokban még nem várható egyik oltóanyaggal kapcsolatban sem, de a betegek védelme feltétlenül szükséges.

A Primer Immunhiányos Betegek Egyesülete és a Magyarországi Immunhiányos Betegek Egyesülete ezt megelőzően már levélben fordult az NNK-hoz, hogy az általuk képviselt magas rizikójú betegek mielőbbi oltását elősegítse, melyeket csatolunk.

Budapest 2021. 02.12.

