

Vakcinácia hematologických a onkohematologických pacientov proti ochoreniu COVID-19

MUDr. Firas Farkaš, PhD., prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, SZU a UNB, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

Pacienti s hematologickými ochoreniami, najmä onkohematologickí pacienti, sú v porovnaní so zdravou populáciou náchylnejší na COVID-19 infekciu a majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia. Účinnosť a trvanie imunity po vakcinácii proti COVID-19 u hematologických a onkohematologických pacientov sú stále nepreskúmané. Prínos vakcinácie spočíva v znížení počtu, respektíve závažnosti ochorenia s vedomím, že imunitná odpoveď je u tejto skupiny pacientov často znížená v závislosti od typu ochorenia a jeho liečby. Bezpečnostný profil nových vakcín proti ochoreniu COVID-19 u týchto pacientov by mal byť porovnateľný ako u bežnej populácie. Cieľom toho článku je zhrnúť aktuálne medzinárodné odporúčania a postupy pre vakcináciu pacientov s hematologickými a onkohematologickými ochoreniami proti COVID-19 infekcii.

Kľúčové slová: vakcinácia proti COVID-19, hematoonkologickí pacienti, účinnosť, bezpečnosť

Vaccination of hematological and oncohematological patients against COVID-19

Patients with hematological diseases, especially oncohematological patients, are more susceptible to COVID-19 infection compared to the healthy population and they have more severe course of the disease. The efficacy of COVID-19 vaccination and the duration of immunity after vaccination in hematology and oncohematology patients are still not studied. Knowing that the immune response in this group of patients is often reduced, depending on the type of underlying disease and its treatment; however, still there is a benefit from the vaccination to decrease the incidence or at least the severity of the infection. The safety profile of new COVID-19 vaccines in this group of population seems to be comparable to the general population. The aim of this article is to summarize the current international recommendations and policy of the vaccination of patients with hematological and oncohematological diseases against COVID-19 infection.

Key words: vaccination against COVID-19, oncohematology patients, efficacy, safety

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(2):107-111

Úvod

Po celom svete sa počet ľudí infikovaných novým koronavírusom SARS-CoV-2 (koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm), neustále zvyšuje. Po prvej vlne v marci 2020 sa výskyt ochorenia dočasne znížil po dodržiavaní protipandemických a hygienických opatrení. Od konca augusta 2020 sa však opäť zvýšil počet infikovaných pacientov s prudkým nárastom na prelome decembra 2020 a januára 2021. Rýchlo vyvinuté vakcíny proti COVID-19 (tabuľka 1) sú sľubné a v súčasnosti predstavujú jedinou nádej na zastavenie šírenia vírusu a zníženie počtu infikovaných jedincov (1, 2). Infekcie sú častou príčinou morbidita a mortality u pacientov s hematologickými malignitami. Spomedzi patogénov majú vírusy komplexný a negatívny vplyv na prognózu týchto pacientov (3, 4). V porovnaní so zdravou populáciou majú pacienti s hematologickými malignitami väčšiu náchylnosť na získanie vírusových infekcií, rozvoj morbidita súvisiacej s infekciou a väčšie riziko vírusovej reaktívacie v dôsledku imunitnej dysfunkcie spojenej s ochorením a aj s lieč-

bou (3 – 6). Náchylnosť jednotlivých skupín pacientov s hematologickými malignitami na rôzne vírusy sa veľmi líši, ale čiastočne závisí od stupňa a typu imunitného deficitu (napríklad T-bunková alebo B-bunková porucha), štádia a klinického stavu základnej malignity, ako aj od typu, trvania a intenzity liečby. Napríklad u pacientov s akútnou leukémiou môže byť hlavný prispievateľ k imunitnej dysfunkcii spojený s cypopéniami v dôsledku narušenia normálnej krvotvorby (porucha bunkovej imunity), ale humorálna imunita (tvorba protilátok) môže byť intaktná. Pacienti s B-bunkovými malignitami (ako napríklad lymfómy, chronická lymfocytová leukémia, mnohopočetný myelóm), majú závažné nedostatky v humorálnej imunite z dôvodu zníženia normálnych B/plazmatických buniek, ktoré sa často prejavujú ako hypogamaglobulinémia, čo vedie k zníženiu protilátkovej odpovede na vírusy a vakcíny (3, 4). Aj v premalignom štádiu hematologických ochorení napríklad pri monoklonálnej gamapatii nejasného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) môžu T-bunky






v kostnej dreni vykazovať znaky imunitného vyčerpania (7). Epidemiologické štúdie tiež naznačujú, že pacienti s MGUS môžu mať určité zvýšené riziká infekcií a zníženú imunitnú odpoveď na štandardné vakcíny (7). Terapie používané na liečbu týchto nádorov vrátane cytotoxickej chemoterapie, transplantácie kmeňových krvotvorných buniek (TKB), kortikosteroidov, ako aj monoklonálne protilátky (napríklad anti-CD20, anti-CD52, atď.), majú výrazný vplyv na imunitnú odpoveď po infekcii alebo po vakcinácii.

Typy vakcín proti ochoreniu COVID-19 a ich mechanizmus účinku

V súčasnosti je niekoľko druhov vakcín proti ochoreniu COVID-19 s rôznym spôsobom účinku. Rozlišujeme štyri typy (tabuľka 1):

– **vakcíny na báze nukleových kyselín (m-RNA a DNA vakcíny):** genetický materiál, ktorý kóduje vírusový (spike) proteín sa dostáva do bunky pomocou lipidových nanočastíc (pri m-RNA vakcíne), prípadne špeciálnymi aplikátormi (pri DNA vakcíne)

Tabuľka 1. Hlavné typy vakcín proti ochoreniu COVID-19

Typ vakcíny	RNA a DNA vakcíny	Živá oslabená vakcína	Inaktivovaná vakcína	Rekombinantné proteínové vakcíny	Vakcíny s využitím vírusových non-koronavírusových nosičov (napr. adenovírus)
					
Mechanizmus účinku	používa RNA a DNA molekuly na naučenie imunitného systému zamerať sa na hlavný vírusový proteín	oslabená verzia skutočného vírusu	inaktivovaná vakcína používa celý vírus po tom, čo bol zabitý teplom alebo chemikáliami	táto vakcína využíva kúsok vírusového povrchu na zameranie imunitného systému na jediný cieľ	tento prístup využíva neškodný vírus a používa ho na dodávanie vírusových génov na zabezpečenie imunity
Výhody	<ul style="list-style-type: none"> • ľahká a rýchla výroba • veľmi účinná (účinnosť > 90 %) • bezpečná aj u imunokompromitovaných pacientov 	stimulovať silnú imunitnú odpoveď	bezpečne a ľahko sa vyrába	indukujú humorálnu imunitnú odpoveď, bezpečné aj pre imunokompromitovaných jedincov	lepšia imunitná odpoveď (humorálna aj bunková) ako pri inaktivovanej vakcíne
Nevýhody	nebola vyskúšaná	nebezpečná u imunokompromitovaných jedincov	<ul style="list-style-type: none"> • menej efektívna ako živá vakcína • problémom môže byť ich aplikácia u ťažko imunokompromitovaných jedincov 	menej účinná	imunitná odpoveď na vírusový vektor môže spôsobiť, že vakcína bude menej účinná
Existujúce príklady	nie sú	osýpky, príušnice, rubeola, ovčie kiahne	polio chrípka	pertussis, hepatitída B, HPV vírus	ebola
Spoločnosť testujúca tento prístup pri COVID-19	Moderna a Pfizer/BioNTech (RNA) Inovio (DNA)	Codagenix	Sinovac Sinopharm	Novavax Adapt Vac	University of Oxford & AstraZeneca Johnson&Johnson Sputnik V

(8). Dostupné sú m-RNA vakcíny vyvinuté výrobcami Moderna a Pfizer/BioNTech. Genetická informácia o štruktúre vírusu (hlavne S alebo spike proteín) je v tejto vakcíne nesená reťazcom ribonukleovej kyseliny (mRNA), ktorá je chránená lipidovým obalom. Lipozomálny obal umožňuje prechod m-RNA do cytoplazmy buniek v mieste aplikácie (svalové a dendritické bunky). V cytoplazme sa mRNA prepíše do vírusového proteínu (spike proteín), ktorý je následne exprimovaný na povrch danej bunky a sčasti transportovaný do regionálnych lymfatických uzlín. Následne dôjde k aktivácii špecifickej bunkovej imunity (T-lymfocytov), ktorá je dôležitá na tvorbu neutralizujúcich protilátok B-lymfocytmi. Reťazec ribonukleovej kyseliny z očkovacej látky sa nereplikuje, neprechádza do jadra bunky ani sa neintegruje do jadrovej DNA a následne je v bunke rozložená prirodzeným mechanizmom (8, 10 – 11).

– **vektorové vakcíny (vakcíny s využitím vírusových nosičov)**: príkladom týchto vakcín sú výrobky spoločnosti

AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik V alebo čínska Ad5-nCov. Tieto vakcíny používajú génovo modifikovaný adenovírus ako vektor (nosič informácie). Vírus je modifikovaný tak, aby sa nemohol replikovať a integrovať do ľudskej DNA. V jeho genetickej informácii je vložený gén na tvorbu tzv. spike proteínu vírusu SARS-CoV-2. Po očkovaní sa gén pre tvorbu spike proteínu dostane do buniek ľudského tela a namiesto tvorby ďalších vírusových partikul vyvolá produkciu spike proteínu, ktorý imunitný systém človeka rozpozná ako patogén a začne proti nemu aktivácia T-lymfocytov a produkcia protilátok (8). Technológia liekov s použitím vírusových vektorov je už dlhšie známa a s jej použitím sa vyrábajú napríklad lieky proti vrodeným ochoreniam zapríčinených chýbaním genetickej informácie pre tvorbu dôležitej bielkoviny.

– **rekombinantné peptidové vakcíny (na báze proteínov)**: do tejto skupiny patria napríklad vakcíny výrobcov Novavax a Sanofi/GSK. Obsahujú cieľový proteín,

spravidla koronavírusový spike proteín. Tieto vakcíny zvyčajne indukujú iba humorálnu imunitnú odpoveď (8). Je to osvedčená technológia použitá napríklad pri vakcíne proti hepatitíde typu B.

– **oslabené alebo inaktivované vírusové vakcíny**: vyvíjajú ich formy spoločností Sinovac, Sinopharm, Bharat Biotech, Ruská akadémia vied a iné. Obsahujú oslabený alebo inaktivovaný vírus SARS-CoV-2, ktorý nespôsobuje ochorenie, ale vyvoláva najmä humorálnu imunitnú odpoveď (8). Technológia vývoja a výroby živej vakcíny je dávno známa, osvedčená, ale pomerne zdĺhavá. Tieto vakcíny nie sú vhodné pre imunokompromitovaných pacientov.

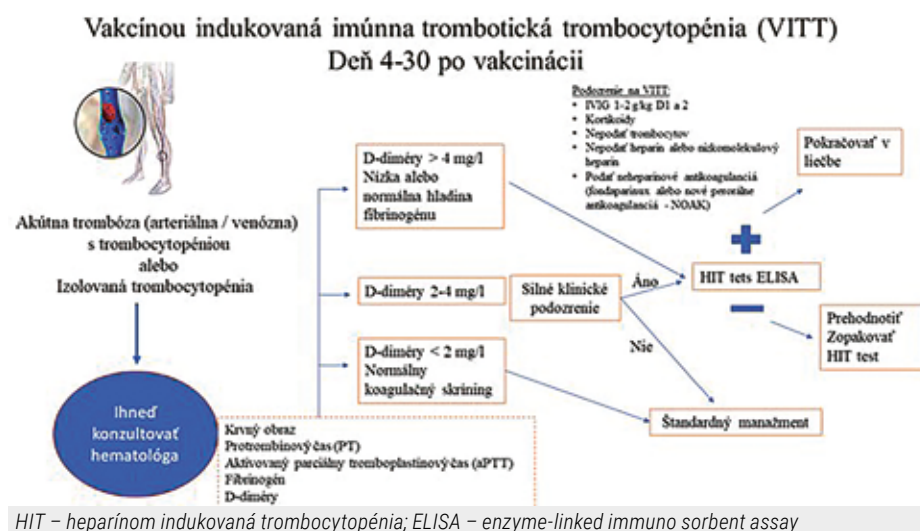
Všeobecne odporúčané postupy na vakcináciu hematoonkologických pacientov proti ochoreniu COVID-19

Očkovanie pacientov so zníženou imunitou je dôležité, pretože znížená obrannosť predisponuje pacientov k zvý-

šenému riziku alebo závažnosti infekcie, ktorej sa dá predísť očkovaním (3, 4, 9). Títo pacienti môžu byť aj viac vystavení patogénom v dôsledku častého kontaktu s lekárske prostredím (1). Vo všeobecnosti údaje o bezpečnosti, imunogenicitě a účinnosti väčšiny vakcín pre populáciu so zníženou imunitou sú obmedzené. Registračné štúdie často vylučujú osoby so zníženou imunitou a postregistračné štúdie skúmajú malý počet pacientov so zníženou imunitou. Tieto malé počty sú problematické pri hodnotení efektívnosti a nepriaznivých účinkov vakcín (9). Preto väčšina odporúčaní je založená na klinických dôkazoch a odporúčaní medzinárodných skupín pre aktívne očkovanie pacientov so zníženou imunitou. Vakcinácia proti ochoreniu COVID-19 u hematoonkologických pacientov je indikovaná, a dokonca v niektorých krajinách (USA, Izrael a Anglicko) sú títo pacienti uprednostnení (1, 2, 10 – 14). Prístup musí byť individuálny a očkovanie musí byť konzultované s hematológom, ktorý zväží riziko verzus benefit očkovania. Hematoonkologickí pacienti predstavujú širokú škálu pacientov, čo sa týka funkčnosti ich imunity – od pacientov, ktorí nie sú alebo sú minimálne imunokompromitovaní (napríklad pacient v kompletnej remisii po liečbe) až po takých, ktorí môžu byť významne imunokompromitovaní (pokročilé ochorenie, počas alebo po B-bunkovej deplečnej liečbe a po transplantácii krvotvorných kmeňových buniek).

Bezpečnosť vakcinácie proti ochoreniu COVID-19: bezpečnostný profil väčšiny schválených vakcín proti ochoreniu COVID-19 je porovnateľný, a dokonca nižší ako pri iných vakcínach (1, 2, 8). Všetky vakcíny aktuálne registrované v EÚ pre očkovanie proti COVID-19 sú neživé. Pacienti v liečbe alebo s trvajúcou poruchou imunity sa nemôžu očkovať oslabenými živými vakcínami (15). Vakcíny založené na báze mRNA boli viac ako 10 rokov testované aj u onkologických pacientov (ako liečba malígneho melanómu) a boli bez špecifických nežiaducich účinkov (16). Zhoršenie nádorového ochorenia alebo jeho návrat po očkovaní nie sú všeobecne pozorované (16). V štúdií BNT162b2 (mRNA vakcína od Pfizer) bolo zahrnutých okolo 3 % pacientov s onkologickými ochoreniami, takže výsledky štúdie je možné extrapolovať na hematologických

Obrázok. Manažment vakcínou indukovanej trombotickej trombocytopenie



pacientov. Vedľajšie účinky boli viac u mladých ako u starších pacientov. Najčastejšie vedľajšie účinky boli lokálne reakcie, bolesť v mieste vpichu, únava, bolesť hlavy a horúčka (10). Vakcína ako každý liek môže spôsobiť vedľajšie účinky (15). Vo všeobecnosti väčšina nežiaducich účinkov vyplýva z ich podstaty. Vyvolávajú aktiváciu imunitného systému so zápalovou reakciou, teda horúčku, lokálne reakcie (začervenanie a bolestivosť v mieste aplikácie), únavu, bolesť svalov a hlavy (8). Pri schválených vakcínach proti COVID-19 je väčšina nežiaducich účinkov veľmi mierna (8, 10 – 12). Ako všetky proteíny, aj vakcíny môžu vyvolať vcelku zriedkavo alergickú alebo anafylaktickú reakciu. Závažným, hoci zriedkavým nežiaducim účinkom, ktorý sa vyskytuje najmä pri vakcine výrobcu AstraZeneca, možno aj Johnson & Johnson, je vakcínou indukovaná imúnna trombotická trombocytopenia (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia – VITT). Ide o imunitnú reakciu sprostredkovanú protilátkami proti doštičkovému faktoru 4 (PF4), ktorý vyvoláva ich aktiváciu a zhlukovanie. Podobne ako pri heparinom indukovanej trombocytopenii. Následkom je buď trombóza (arteriálna alebo venózna), alebo krvácanie v dôsledku konzumpčnej trombocytopenie. Stav sa vyvíja počas niekoľkých dní po očkovaní (4 – 30 dní). Pri podozrení na túto komplikáciu treba ihneď konzultovať hematológa. V diagnostike je potrebné realizovať krvný obraz (na potvrdenie trombocytopenie) a koagulačné vyšetrenie (vrátane fibrinogénu a d-dimérov). Detekcia protilátok proti doštičkovému faktoru 4

metódou ELISA potvrdzuje diagnózu. Účinná liečba pomocou intravenózneho imunoglobulínu dokáže zabrániť vážnym komplikáciám. Transfúzia trombocytov, heparín (a jeho deriváty) a antiagregačná liečba sú kontraindikované (obrázok). Táto komplikácia sa vyskytuje v pomere 1 na stotisíc očkovaných, viac u mladých ľudí, vo veku nad 60 rokov zriedkavejšie. Riziko plynúce z tejto komplikácie je v porovnaní s rizikom z ochorenia COVID-19 oveľa nižšie (17, 18).

Účinnosť vakcinácie proti ochoreniu COVID-19: vakcinácia hematoonkologických pacientov proti ochoreniu COVID-19 nebola súčasťou klinického skúšania. Odporúčania sa teda odvíjajú od skúsenosti z očkovania známymi vakcínami (proti chrípke, pneumokokom a pod.). Bežným príkladom chorôb, ktorým sa dá predísť očkovaním, je u týchto pacientov sezónna chrípka (3, 9). Vakcíny proti chrípke používajúce usmrtený vírus sú bezpečné a môžu vyvolať humorálnu imunitnú odpoveď u pacientov so zníženou imunitou, ale miera odpovede sa zdá veľmi variabilná (3, 19). Napríklad miera imunitnej odpovede u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou v jednej štúdií bola 15 – 63 % u tých, ktorí neboli aktívne liečení (v observácii) a 7 – 26 % u tých, ktorí užívali ibrutinib (inhibitor brutonovej kinázy) (20). Suboptimálna imunogenicitá chrípkových vakcín u pacientov s mnohopočetným myelómom viedla k štúdiám skúmajúcim použitie vysokých dávok vakcín a opakovaného podávanie (3). V randomizovanej štúdií viedli dve podania vakcíny s vysokou dávkou k vyššej celkovej miere séroprotektie

v porovnaní so súčasným štandardom jednotlivých vakcín u pacientov s poruchami plazmatických buniek (19). Táto stratégia tiež viedla k trvalejšej imunite s vyššou pravdepodobnosťou séroochrany na konci štúdie. Sú potrebné ďalšie štúdie u pacientov s hematologickými malignitami na zlepšenie účinnosti očkovacej látky vrátane alternatívnych schém a zdokonalených adjuvantov a platforiem vakcín proti COVID-19. Pre chýbajúce dôkazy vakcinácia týchto pacientov by mala byť naďalej založená na pokynoch upravených od tých, ktoré sa používajú na vakcináciu iných pacientov na základe zhodnotenia základnej imunitnej nedostatočnosti.

Optimálny čas na očkovanie proti ochoreniu COVID-19 (tabuľka 2): hematologický pacient je ako rizikový pacient indikovaný na očkovanie proti SARS-CoV-2, ale treba prehodnotiť fázu jeho onkologického ochorenia a jeho liečby. Prístup musí byť individuálny a očkovanie musí byť konzultované s hematológom, ktorý zohľadňuje konkrétny profil pacienta (aktívne ochorenie v liečbe, chronické ochorenie po liečbe, prognóza, vek) a všetky rizikové faktory (obezita, diabetes mellitus, hypertenzia, respiračné, kardiálne a renálne choroby), a tým zhodnotí vplyv vakcinácie a prípadnú interakciu s liečbou (1, 2, 13 a 14). Ideálny čas na očkovanie sú dva týždne pred začatím liečby (1). Počas chemoterapie, rádioterapie, imunoterapie, imunosupresívnej alebo biologickej liečby neexistujú špecifické odporúčania pri načasovaní vakcinácie a ďalšieho cyklu chemoterapie (1). V prípade prebiehajúcej liečby sa odporúča podanie vakcíny tak, aby bol imunitný systém schopný vytvoriť protilátky. Podanie vakcíny po skončení terapie závisí od typu protinádorovej liečby. Po chemoterapii sa odporúča odložiť vakcináciu do normalizácie krvného obrazu (hlavne leukocytov a trombocytov) (1). V prípade použitia liečby, ktorá spôsobí B-bunkovú depléciu, sa odporúča dlhší interval (minimálne 3 – 6 mesiacov) (1, 2, 13 a 14). Podľa odporúčaní Európskej skupiny pre transplantácie krvi a kostnej drene (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) pacienti po transplantácii krvotvorných buniek (TKB) by mali byť očkovaní proti COVID-19 (neživou vakcínou) minimálne tri mesiace po TKB. Dlhší interval (po 6 mesiacoch) je indikovaný pri aktívnej chorobe štepu proti hostiteľovi, po liečbe anti-CD20, alemtuzu-

Tabuľka 2. NCCN odporúčania na očkovanie proti ochoreniu COVID-19 u pacientov s malígnymi ochoreniami (1)

Liečba pacientov/typ rakoviny	Načasovanie očkovania
Transplantácia krvotvorných buniek (TKB)/bunková terapia	
Alogéna transplantácia	najmenej tri mesiace po TKB/bunkovej terapii ^{a, b}
Autológna transplantácia	
Bunková terapia (napr. CAR T-cell)	
Hematologické malignity	
Pacienti, ktorí dostávajú intenzívnu cytotoxickú chemoterapiu (napr. indukčné režimy založené na báze cytarabínu/antracyklínu pri akútnej myeloblastovej leukémii)	odložiť, kým sa obnoví absolútny počet neutrofilov ^c
Zlyhanie kostnej drene (primárne alebo sekundárne po terapii)	hocikedy, keď je k dispozícii vakcína
Dlhodobá udržiavacia liečba (napr. cielená liečba na chronickú lymfocytovú leukémiu alebo myeloproliferatívne neoplázie)	hocikedy, keď je k dispozícii vakcína ^b
Solidné zhubné nádory	
Pacienti liečení cytotoxickou chemoterapiou	hocikedy, keď je k dispozícii vakcína ^c
Cielená terapia	hocikedy, keď je k dispozícii vakcína
Inhibítory checkpoint a iná imunoterapia	hocikedy, keď je k dispozícii vakcína
Rádioterapia	hocikedy, keď je k dispozícii vakcína
Veľké chirurgické zákroky	oddialiť operácie, od očkovania o niekoľko dní
Opatrovatelia a kontakty v domácnosti/blízke osoby (vo veku ≥ 16 rokov)	hocikedy, keď je k dispozícii vakcína ^d

a) očakáva sa, že choroba štepu proti hostiteľovi (GVHD) a imunosupresívne režimy na liečbu GVHD (napr. systémové kortikosteroidy a cielená liečba) znížia imunitnú odpoveď na očkovanie. Môže sa zväziť oneskorenie očkovania, kým sa imunosupresívna liečba neznižuje a/alebo na základe imunofenotypizácie - imunity T-buniek a B-buniek.

b) pacienti na udržiavacej liečbe (napr. rituximab, inhibítory Brutonovej kinázy, inhibítory Janusovej kinázy) môžu mať oslabenú odpoveď na očkovanie.

c) granulocytopenia sama osebe významne neovplyvňuje imunologickú odpoveď na očkovanie. Avšak obnovenie adekvátnej imunokompetencie zlepšuje odpoveď na vakcíny a dostatočné zotavenie krvných doštičiek, aby sa zabránilo komplikáciám pri krvácaní pri intramuskulárnom podaní

d) aj v prípade, že sú očkovaní, blízke kontakty by mali naďalej nosiť rúška, dodržiavať zásady sociálnej distancie a dodržiavať ďalšie odporúčania týkajúce sa prevencie COVID-19

mabom, nedávna liečba antitymocyárnymi globulínmi a po CAR-T bunkovej terapii. Po TKB sa vakcína proti SARS-CoV-2 podáva samostatná s odstupom minimálne 14 – 28 dní od ostatných vakcín. Revakcinácia je indikovaná u pacientov po TKB z dôvodu imúnnej deplécie počas TKB. Darcovia kmeňových krvotvorných buniek (KKB) alebo kostnej drene by mali byť očkovaní proti COVID-19. V prípade nereplikujúcich sa vakcín (na báze mRNA alebo vírusových vektorov) by mohlo byť rozumné počkať niekoľko dní (3 – 7 dní) po očkovaní pred začatím mobilizácie a stimulácie rastovým faktorom granulopoézy. Darovanie KKB by sa nemalo odkladať pre očkovanie darcu v prípade urgentnej transplantácie KKB (13). V prípade, že onkohematologický pacient z nejakého dôvodu nemôže byť očkovaný, odporúča sa očkovať osoby v blízkom kontakte (rodinu a zdravotný personál), ktorí sa starajú o pacienta (1, 2, 13 a 14). Vzhľadom na to, že imunologická odpoveď u hematologických pacientov je variabilná, je nutné, aby pacienti po očkovaní naďalej pokračovali vo všeobecných preventívnych postupoch na prevenciu

infekcie (rúška, dezinfekcia rúk, sociálny odstup) (1, 2, 13, 14). Stanovenie protilátok proti ochoreniu COVID-19 po vakcinácii je možné v individuálnych prípadoch, ale pre chýbajúce dáta (ochranné hladiny) sa rutinne neodporúča. Podľa dostupných údajov hladina protilátok (anti-SARS-CoV-2 IgG/IgA) nie je ekvivalentná s ochranou proti infekcii (14).

Špeciálne opatrenia a odporúčania na očkovanie proti ochoreniu COVID-19 u pacientov s nemalígnymi hematologickými ochoreniami

Vakcinácia týchto pacientov musí byť vždy po konzultácii s ošetrojúcim hematológom, ktorý prehodnotí benefit a riziko očkovania a správne pripraví pacienta na očkovanie.

Vrodené krvácavé choroby (vrodené koagulopatie): riadime sa podľa stupňa deficitu koagulačných faktorov v korelácii s klinickým stavom. Očkovanie treba realizovať bezprostredne po substitúcii chýbajúcich koagulačných faktorov na zmiernenie nežiaducich účinkov (lokálne

krvácanie) po intramuskulárnej aplikácii vakcíny (14).

Riziko krvácania pri antikoagulačnej/antiagregačnej terapii: riziko vzniku hematómov po intramuskulárnej aplikácii vakcíny je nízke u pacientov, ktorí užívajú dlhodobu antikoagulačnú alebo antiagregačnú liečbu. Všeobecne sa odporúča, ak je pacient správne manažovaný a nastavený, nie je potrebné prerušiť liečbu, avšak treba upozorniť pacienta o možnosti vyššej frekvencie výskytu hematómov, ktoré by nemali byť závažné (14).

Pacienti s trombocytopéniou alebo poruchami funkcie krvných doštičiek: vakcinácia týchto pacientov je obzvlášť užitočná z dvoch dôvodov: po prvé; trombocytopenia býva veľmi často pri COVID-19 infekcii a môže zvýšiť riziko krvácania u pacientov s už existujúcimi defektmi krvných doštičiek. Po druhé; antikoagulačná liečba môže byť život zachraňujúcou liečbou u niektorých pacientov s COVID-19, ale táto liečba je kontraindikovaná u pacientov so závažnými poruchami krvných doštičiek a závažnou trombocytopéniou. Intramuskulárna injekcia požadovaná pre vakcíny COVID-19 môže spôsobiť lokálne hematómy u pacientov s defektmi krvných doštičiek alebo trombocytopéniou. Všeobecne sa uznáva, že minimálne invazívne zákroky nie sú kontraindikované u osôb s počtom trombocytov vyšším ako $30 \times 10^9/l$ (21). Pri ťažkej trombocytopenii (počet trombocytov menej ako $30 \times 10^9/l$) je nutné po konzultácii s hematológom zvýšiť počet trombocytov pred očkovaním podaním neimunopresívnych liekov (napríklad intravenózne imunoglobulíny alebo agonisty trombopoetínových receptorov pri imunitnej trombocytopenii alebo transfúzia trombocytových koncentrátov pri trombocytopenii a sekundárnej trombocytopenii). Rovnako platí ako pri inej vakcinácii, aj vakcína proti COVID-19 môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť imunitnú trombocytopeniu (ITP) alebo relaps u pacientov, ktorí prekonal ITP (14, 22). Avšak prínos očkovania proti COVID-19 bude väčší ako riziko relapsu ITP.

Pacienti s poruchami hemoglobínu a s autoimunitnou hemolytickou anémiou: pacienti s poruchami hemoglobínu patria medzi skupinu pacientov, ktorí sú najviac ohrození komplikáciami infekcie SARS-CoV-2, preto všetci dospelí pacienti s kosáčikovou anémiou, talasémiou a pacienti po

splenektómii by mali dostať vakcínu proti ochoreniu COVID-19 (14). Niekoľko štúdií preukázalo súvislosť medzi COVID-19 infekciou a autoimunitnou hemolytickou anémiou (AHIA). Dokonca v jednej štúdií (Algassimet al.) zistili, že pacienti, ktorí mali AIHA v dôsledku COVID-19 infekcie, mali horšiu prognózu (23). Preto vakcinácia proti COVID-19 je odporúčaná u pacientov, ktorí prekonal AIHA (14). Doteraz však neexistujú žiadne štúdie, ktoré by preukázali zhoršenie chronickej AHIA po vakcinácii proti COVID-19.

Vakcíny a nové mutácie vírusu SARS-CoV-2: v súvislosti s výskytom nových mutácií vírusu SARS-CoV-2 vznikajú obavy o účinnosť vyvinutých a zaregistrovaných vakcín. U väčšiny sa predpokladá znížená účinnosť, ale nie chýbanie účinku proti novým variantom vírusu SARS-CoV-2, takže sa všeobecne odporúča pokračovať v očkovaní.

Záver

Očkovanie je najúčinnnejšia a najefektívnejšia forma prevencie proti infekciám vyvolaným vírusmi. Príchod vakcín proti COVID-19 dáva novú nádej a možnosť ukončenia pandémie. Nová éra vo vakcinácii, ako je mRNA vakcína, preukázala v štúdiách vysokú účinnosť, ako aj dobrý bezpečnostný profil. Aj napriek tomu, že tieto vakcíny ešte neboli testované u pacientov s oslabenou imunitou, všetky doteraz schválené vakcíny v Európskej únii sú neživé a bezpečné. Reálna účinnosť vakcín nie je vo väčšine situácií známa a vychádza z epidemiologickej rozvahy a predpokladu aspoň čiastočného protektívneho účinku, a preto sú nevyhnutné ďalšie sledovania na overenie účinku, schémy a dávkovania používaných vakcín proti ochoreniu COVID-19.

Literatúra

1. NCCN: Cancer and COVID-19 vaccination. Preliminary recommendations of the NCCN COVID-19 vaccination advisory committee. Version 1.0 1/22/2021. Dostupné na: <https://www.nccn.org/COVID-19/pdf/COVID-19_Vaccination_Guidance.V1.0.pdf>.
2. Brockhoff R, Akan H, Duarte R, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer. Dostupné na: <<https://ehaweb.org/COVID-19/eha-statement-on-COVID-19-vaccines/recommendations-for-COVID-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>>.
3. Madhav VD, Kavita MD and Rafi A, et al. Viral immunity and vaccines in hematologic malignancies: Implications for COVID-19. Blood Cancer Discov. 2021;2:9-12.
4. Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2006:368-74.

5. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020;395(10241):1907-1918.
6. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10241):1919-1926.
7. Bailur JK, McCachren SS, Doxie DB, et al. Early alterations in stem-like/resident T cells, innate and myeloid cells in the bone marrow in preneoplastic gammopathy. JCI Insight. 2019;5(11):e127807.
8. Kaur P and Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Res. 2020;288:198114.
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical Infectious Diseases 2014;58(3):e44-100.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. N. Eng. J. Med. 2020;383(27):2603-2615.
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N. Eng. J. Med. 2021;384(5):403-416.
12. Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2021;397:99-111.
13. Ljungman P, Cesaro S, Cordonnier C, et al. EBMT recommendations. COVID-19 vaccines. Version 4.03, February 2, 2021. Dostupné na: <<https://www.ebmt.org/sites/default/files/202102/COVID%20vaccine%20version%204.03%20with%20table.pdf>>.
14. Dufour C, Papadaki H, Warren A, et al. Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with non-malignant hematologic diseases. Dostupné na: <<https://ehaweb.org/COVID-19/eha-statement-on-COVID-19-vaccines/recommendations-for-COVID-19-vaccination-in-patients-with-non-malignant-hematologic-diseases/>>.
15. Jeseňák M, et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. 2009. ISBN 978-80-204-4324-3.
16. Weide B, et al. Results of the first phase I/II clinical vaccination trial with direct injection of mRNA. J. Immunotherapy. 2008;31(2):180-188.
17. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840.
18. Cines DB, Bussell JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. April 16, 2021. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.
19. Branagan A, Duffy E, Foster C, et al. Two dose series of high-dose influenza vaccine is associated with longer duration of serologic immunity in patients with plasma cell disorders. Blood. 2017;130:438.
20. Shadman M, Ujjani Ch. Vaccinations in CLL: implications for COVID-19. Blood. 2021;137(2):144-146.
21. British committee for standards in hematology general hematology taskforce. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br. J. Haematol. 2003;120(4):574-96.
22. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. Am J Hematol. 2021;96(5):534-537.
23. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. Annals of Hematology. 2021;100(1):37-43.

MUDr. Firas Farkaš, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie, LF UK, SZU a UNB
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
Antolská 11, 851 07 Bratislava
fir.farkas@gmail.com

