

## COVID-19 elleni vakcináció neuroimmunológiai betegségekben

Kibocsátás dátuma: 2021.10.14.

A védőoltások fertőző megbetegedések célzott megelőzését szolgálják.

A vakcináció a neuroimmunológiai betegséggel élők esetében – hasonlóan az egészségesekhez – általánosságban nem ellenjavallt. Az autoimmun betegek immunizációja során észlelhető oltási reakciók és szövődmények incidenciája megegyezik az egészséges populációban is tapasztalt előfordulási gyakorisággal.

*Élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása immunszuppresszív és immunrekonstrukciós kezelés alatt kontraindikált, mert oltási betegség kockázatát hordozzák. Legkésőbb 4 héttel a kezelés megkezdése előtt vagy a kezelés megszakítása után – az alkalmazott szer farmakokinetikájától függően – 2-6 hónap múlva jöhet szóba ilyen típusú védőoltás használata. Az alkalmazott COVID-19 elleni vakcinák egyike sem ilyen típusú.*

*Nagy dózisu szteroid kezelés után a legtöbb ajánlás szerint 3-5 nap elteltével oltható – kivéve élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinával - a **klínikailag remisszióban lévő** beteg.*  
<https://cnmsc.ca/Covid19VaccineGuidance>

Egy adott fertőzés megelőzésére szolgáló oltási stratégiát – az oltóanyag és az oltási időpont megválasztását – egyénileg kell meghatározni. A védőoltás alkalmazhatósága függhet az oltóanyag típusától, a neuroimmunológiai alapbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer hatásmechanizmusától, az alapbetegség miatt intermittálisan vagy folyamatosan alkalmazott szteroid kezeléstől. Figyelembe kell venni az aktuális epidemiológiai helyzetet, a páciens oltottságát és védettségét egyéb fertőző betegségekkel szemben (szeropozitivitás), és nem utolsósorban életkörülményeit és foglalkozását.

### COVID-19 vakcinálás:

Krónikus neuroimmunológiai betegség miatt alkalmazott immunszuppresszív kezelés mellett a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázata potenciálisan magasabb (bár az irodalomban eddig megjelent adatok ezt nem erősítik meg), a COVID-19 fertőzés pedig a krónikus alapbetegség progressziójához vezethet, ezért megelőzése fontos.

A COVID-19 elkerülésének legbiztonságosabb és legköltséghatékonyabb módszere a vakcináció.

A COVID-19 vakcina beadása így kiemelt jelentőségű a krónikus betegek számára.

A vakcina alkalmazásának egyetlen egyértelmű kontraindikációja egy korábbi súlyos allergiás reakció a vakcina valamely alkotórészével szemben. Ezért bármilyen korábbi allergiás reakció esetén célszerű a beteget nagy tapasztalattal rendelkező oltóközpontba irányítani annak eldöntésére, hogy beadható-e a COVID-19 elleni védőoltás.

A védőoltás megfelelő idő eltelte után a COVID-19 betegségen átesetteknek is javasolt.

A vakcina által elindított potens immunválasz gátolja a betegség kialakulását fertőzést követően, ezáltal megvédi a beoltott személyt. Elméletileg elképzelhető, hogy a tünetmentes, védett egyén hordozza és terjeszti a vírust mindaddig, amíg azt a felkészült immunrendszere meg nem semmisíti. Ezért a vakcinálás után is fontos a korlátozások betartása *a nem vakcinált közösség védelme* érdekében.

A COVID-19 fertőzés megelőzésére – a jelen ajánlás készítésének időpontjáig – két mRNS vakcina (**Comirnaty-Pfizer-BioNTech; Covid-19 Vakcina Moderna**), és két virális vektorvakcina (**Vaxzevria; COVID-19 Vakcina Janssen**) forgalomba hozatalát engedélyezte a European Medicines Agency (EMA). Magyarországon az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) a Comirnaty Pfizer-Biontech, a Moderna, a Vaxzevria, és a Janssen-vakcina mellett ideiglenes gyógyszeralkalmazási engedélyt adott ki az orosz **Gam-COVID-Vac (Sputnyik V)** virális vektorvakcinára, és az inaktivált vírust tartalmazó kínai **Sinopharm vakcinára**. Az oltóanyag alkalmazásához iránymutatást adó leírást bocsátott ki.

Számos további vakcina fejlesztése tart a III. klinikai fázisnál.

A COVID-19 vakcinákat az **1. Táblázat** foglalja össze.

**1. táblázat:** COVID-19 vakcinák (zölddel jelölt forgalomban, a többi tervezett)

<b>Első generációs:</b> teljes vírust tartalmaz	<b>Második generációs:</b> a vírus genetikai anyaga nélküli, immunogenitásban hatásos koronavírusra jellemző egyedi fehérjét, fehérje alegységeket + adjuváns, serkentő anyagot tartalmaz	<b>Harmadik generációs:</b> az immunogenitásban szerepet játszó kulcsfehérje előállításához szükséges nukleinsav-molekulát (DNS vagy RNS) juttatják be a szervezetbe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>előlt (inaktivált) vírust tartalmaz:</i> kínai <b>Sinopharm</b> és <b>Sinovac</b>, és a Magyarországon fejlesztés alatt álló koronavírus oltás</li> <li>• <i>gyengített (attenuált) vírust tartalmaz:</i> jelenleg nincs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rekombináns tüskefehérje-alapú alegységvakcina:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NVX-CoV2373 (Novavax, Sanofi/GSK) (III-as fázisú klinikai vizsgálata folyamatban)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>mRNS vakcina:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pfizer/BioNTech (Comirnaty)</b></li> <li>▪ <b>Moderna</b></li> </ul> </li> <li>• <i>Vektor vakcina:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Astra/Zeneca (Vaxzevria)</b></li> <li>▪ CoviShield (India);</li> <li>▪ <b>Szputnyik V</b></li> <li>▪ Convidecia (kanadai-kínai)</li> <li>▪ <b>Johnson &amp; Johnson</b> (Janssen)</li> </ul> </li> </ul>

Az alábbiakban összefoglaljuk a hazai alkalmazás szempontjából időszerű vakcinákról rendelkezésre álló legfontosabb információkat. Ezeket az adatokat rendszeresen frissíteni kell.

**1. EMA által engedélyezett vakcinák:**

**mRNS vakcinák:**

Az mRNS vakcina lipid nanoparticulumba épített, a tüskefehérjét (spike) kódoló RNS-t tartalmaz, amely bejut a vakcinált egyén sejtjeibe, és ott íródik át. Az átírt, majd szekretált specifikus vírusfehérje ellen immunválasz indul. A tüskefehérje a SARS-CoV-2 vírusnak a sejtek ACE2 receptorához való kötődésében játszik szerepet, így az ellene termelődött ellenanyagok a

megbetegedést akadályozzák. Az mRNS vakcina a sejtmagba nem jut be, a DNS-sel nem kerül kapcsolatba, egyéb vírusfehérjék nem termelődnek. Ezzel a legújabb technológiával készült vakcinákat 3. generációs vakcináknak nevezik. Az mRNS szobahőn néhány nap alatt elbomlik, ezért mélyfagyasztva kell tárolni, és felengedés után nem fagyasztható vissza.

- **Comirnaty (Pfizer-BioNTech) (USA, Németország)**

Két injekcióból áll, melyeket 21 nap különbséggel kell beadni. Mélyfagyasztott (-70 fok) tárolást igényel. Hatékonysága 95%-os a klinikailag evidens COVID-19 fertőzés ellen a második dózis utáni 7-14. naptól. A közölt klinikai tanulmányban (43548 résztvevő) az oltást jól tolerálták, oltással kapcsolatos halálozás nem volt.

Használatához az OGYÉI alkalmazási előírást bocsátott ki.

- **COVID-19 Vakcina Moderna (NIH, USA)**

Két injekcióból áll, 28 nap különbséggel beadva. Mélyfagyasztott (-20 fok) tárolást igényel. Hatékonysága 94,1%-os a klinikailag evidens COVID-19 fertőzés ellen a második dózis utáni 7-14. naptól.

Használatához az OGYÉI alkalmazási előírást bocsátott ki.

**Replikáció-inkompetens virális vektoralapú vakcinák:**

A vektor (egy emberre ártalmatlan, replikációra képtelen adenovírus) genomjába a tüskefehérjét kódoló transzsgént építenek. A vektor bizonyos mértékben be tud jutni a vakcinált egyén sejtjeibe és ott expresszálja a tüskefehérjét, ami immunreakciót vált ki. A vektorvírus szaporodásra nem képes, betegséget nem okoz.

- **Vaxzevria (korábban COVID-19 Vakcina AstraZeneca, ChAdOx1-S) (Nagy-Britannia, Svédország, India)**

A vakcina fejlesztését 2020 szeptemberében átmenetileg megállították, mert egy vizsgálati személynél myelitisz transzverzát diagnosztizáltak. Egy másik vizsgálati személynél SM alakult ki. Az említett események ellenére a vakcina alkalmazási előírata nem fogalmaz meg ellenjavallatot stabil autoimmun betegségben.

A Vaxzevria nagyon ritka mellékhatásai közé kell sorolni az alacsony vérlemezkeszámmal társuló szokatlan vérrögök kialakulásának lehetőségét. Jelenleg a konkrét kockázati tényezőket még nem sikerült azonosítani. Előfordultak súlyos esetek, amelyekben vénás trombózis alakult ki, néha szokatlan lokalizációval, például agyi vénás sinus trombózis vagy a splanchnicus vénák trombózisa formájában, és előfordult artériás trombózis is trombocitopéniával kísérvé. Az esetek többsége az oltást követő első 14 napon belül fordult elő és főként 60 év alatti nőket érintett. Néhány eset végzetes kimenetelű volt. Eddig a jelentett esetek a Vaxzevria 1. adagjának beadása után fordultak elő. A 2. adag beadása utáni tapasztalatok még korlátozottak. Szakértői vélemények alapján a legvalószínűbb magyarázat egy az atípusos heparin indukálta trombocitopéniához (aHIT) hasonló rendellenesség. Valószínűsíthető, hogy nagy kötési affinitást mutató PF-4 ellenes antitestek keletkeznek. Az egészségügyi szakembereknek figyelemmel kell lenniük a trombembólia és/vagy a trombocitopénia jeleire és tüneteire, és erről tájékoztatniuk kell az oltottakat.

Két injekcióból áll, 28-84 nap különbséggel beadva. Hatékonysága a tünetes COVID-19 betegség megelőzésére 70,4%. Nem igényel mélyfagyasztott tárolást.

Használatához az OGYÉI alkalmazási előírást bocsátott ki.

- **COVID-19 Vakcina Janssen (Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson):**

Egy injekció beadása szükséges. Hatékonysága 67%-os a klinikailag evidens COVID-19 fertőzés ellen 2 héttel az oltás beadásától számítva.

Az AstraZeneca vakcinájánál megfigyeltekhez hasonlóan az alacsony vérlemezkeszámmal járó vérrögképződés igen ritka mellékhatásként előfordulhat 60 évesnél fiatalabb betegnél.

## 2. Magyarországon az OGYÉI által engedélyezett, EMA engedéllyel nem rendelkező vakcinák

- **Gam-COVID-Vac (Sputnyik V) (Oroszország)**

Replikációra képtelen rekombináns adenovírus-vektor alapú vakcina (Ad5-Ad26).

Két injekcióból áll, az 1. és a 2. oltás egymástól különböző adenovírus-vektort tartalmaz, melyeket 21 nap különbséggel kell beadni. Hatékonysága a tünetes COVID-19 betegség megelőzésére 91,6%. Nem igényel mélyfagyasztott tárolást.

Használatához az OGYÉI alkalmazási iránymutatást bocsátott ki, mely szerint autoimmun betegségben a védőoltás beadásáról egyedileg, az előny-kockázat arány értékelése alapján kell döntést hozni; különös körülményt igényelnek azok a betegek, akik autoimmun betegségére súlyos és életveszélyes állapotok kialakulásához vezethet.

- **Sinopharm vakcina, SARS-CoV-2 vakcina (Vero Cell) (Kína)**

Inaktivált vírust tartalmaz.

Két injekcióból áll, 21-28 nap különbséggel beadva. Hatékonysága a tünetes COVID-19 betegség megelőzésére 79,34% a 2. oltás beadása után 2 héttel. Nem igényel mélyfagyasztott tárolást.

**A vakcina III. klinikai fázisú vizsgálatának eredményei nem kerültek publikálásra, a vakcina biztonságosságáról részletes adatok nem állnak rendelkezésre.** A vakcina használatához az OGYÉI iránymutatást adó leírást bocsátott ki. Ebben az alkalmazási iránymutatásban a vakcina alkalmazása stabil állapotú neuroimmunológiai betegségben nem ellenjavallt, de immunszuppresszív kezelés esetén csak kellő körültekintéssel javasolják alkalmazását.

- A közeljövőben két további virális vektorvakcina az indiai **CoviShield** és a kínai **Convidecia** válhatnak elérhetővé hazánkban.

## 3. Klinikai vizsgálatok előrehaladott stádiumában álló vakcinák:

A rendelkezésre álló információk hatékonyság és biztonságosság tekintetében korlátozottak, III. fázisú klinikai vizsgálatok adatai nem ismertek.

- **NVX-CoV2373 (Novavax)**

*Rekombináns tüskefehérje-alapú aleggységvakcina:* Rekombináns nanorészecske technológiával a SARS-CoV-2 génállományából állítják elő az antigénként szolgáló tüskefehérjét. A fehérje többféle expressziós rendszerben előállítható, pl. rovarsejtben, emlősejtben, élesztőben, növényekben. Az előállított fehérjét adjuvánsokhoz kötik. Preklinikai vizsgálatok eredményei alapján az előállított fehérje hatékonyan tud kötődni humán receptorához.

Fázis III. klinikai vizsgálat alatt áll. Két injekcióból áll, 21 nap különbséggel beadva.

## Megfontolások neuroimmunológiai betegségekben

A neuroimmunológiai betegséggel élő és az immunmoduláns/immunszuppresszív kezelés alatt álló betegekben a COVID-19 vakcinák hatékonyságáról és biztonságosságáról jelenleg korlátozottan állnak adatok rendelkezésre. Ezek az információk a betegségmódosító/immunszuppresszív kezelése alatt álló betegek más, korábban létezett vakcinákra adott immunválaszát vizsgáló tanulmányok eredményein, az újonnan kifejlesztett vakcinák hatásmechanizmusának ismeretén, valamint az legújabban megjelent, a COVID-19 vakcinák biztonságosságát és hatékonyságát vizsgáló tanulmányok eredményein alapszik.

A Magyarországon forgalomba került vakcinák **biztonságosságát** illetően a vakcinák OGYÉI által kibocsátott alkalmazási előiratai és alkalmazási iránymutatói neuroimmunológiai betegségek vonatkozásában a következőket tartalmazzák:

- A Pfizer-BioNTech, a Moderna, és az AstraZeneca COVID-19 vakcinák neuroimmunológiai betegségben nem ellenjavalltak és feltehetően biztonsággal alkalmazhatók.
- A Gam-COVID-VAC (Sputnyik V) vakcina az OGYÉI alkalmazási iránymutatója alapján autoimmun betegségben is alkalmazható, azonban a védőoltás beadásáról egyedileg, az előny-kockázat arány értékelése alapján kell döntést hozni. A védőoltás krónikus betegségek fellángolása esetén a gyógyulás vagy remisszió után 2-4 héttel adható be. Az alkalmazási iránymutató elővigyázatosságra hívja fel a figyelmet olyan betegek esetében, akik autoimmun betegségé súlyos és életveszélyes állapotok kialakulásához vezethet.
- A kínai Sinopharm vakcina alkalmazása szigorúan tilos abban az esetben, ha a krónikus betegség nincs megfelelően egyensúlyban, vagy a krónikus betegség akut fellángolása esetén.

Az ajánlás készítésének időpontjáig világszerte az mRNA vakcinák alkalmazásával gyűlt össze a legtöbb tapasztalat neuroimmunológiai betegekben. A jelenlegi adatok alapján ezek a vakcinák nyújtják a legnagyobb biztonságot, ezért, ha a helyzet engedi, neuroimmunológiai betegségben ezzel a vakcinatípussal javasolt az oltás.

#### **Extra dózis COVID-19 vakcina adása**

Az EMA 2021. októberben kiadott ajánlása szerint normális immunrendszerű, 18-55 éves életkorú egyéneknél a Comirnaty booster dózis megemeli az antitest-szintet, ha a 2. dózis után körülbelül 6 hónappal adják be.

Az Amerikai Egyesült Államokban a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ajánlása szerint az elsődleges oltási sor befejezését követően legalább 6 hónappal 3. (booster) oltás adása **szükséges**: 1. a  $\geq 65$  éves életkorú egyéneknél, 2. a  $\geq 18$  éves krónikus osztályokon és szociális otthonban gondozott és ott dolgozó egyéneknél, 3. azoknak az 50-64 éves életkorú egyéneknél, akik olyan kórállapottal élnek, mely súlyos lefolyású COVID-19 magas kockázatával társul.

A kockázat/haszon arány mérlegelése alapján nem korábban, mint 6 hónappal az elsődleges oltási sor befejezését követően 3. (booster) oltás **adható**: 1. azoknak az 18-49 éves életkorú egyéneknél, akik olyan kórállapottal élnek, mely súlyos lefolyású COVID-19 magas kockázatával társul, 2. 18-49 éves életkorú egyéneknél, akik kockázata foglalkozásukból adódóan magasabb a SARS-CoV-2 expozícióra és transzmisszióra.

Az EMA 2021. októberben kiadott ajánlása szerint a súlyosan gyengült immunrendszerű betegek esetében mRNA vakcina (Comirnaty, Moderna) extra adagja (3. oltás) adható a 2. vakcinadózis után legalább 28 nappal. Feltételezhető, hogy a gyengült immunrendszerű betegekben az extra vakcinadózis emeli a vírus elleni antitesttermelő képességet, és bár nincs rá direkt bizonyíték, feltételezhető, hogy ez legalább is egyes betegek esetében növeli az immunvédelmet.

Azoknak az SM-es betegeknek, akiknél várhatóan nem alakul ki megfelelő immunválasz az első 2 vakcinadózis után 3. dózis mRNA COVID-19 vakcina adása javasolt a 2. oltás után legkorábban 2 hónappal. Elsősorban a szfingozin 1-foszfát receptor modulátor, és az anti-CD20 terápia alatt álló betegek profitálhatnak kiegészítő vakcinadózis beadásából.

Rituximab kezelés esetén a 3. oltás beadása a következő tervezett rituximab dózis előtt 2-4 héttel javasolt (6 havonta adott kezelés esetén az 5. vagy 5,5. hónapnál).

Az Amerikai Reumatológiai Kollégium 2021 augusztusi konszenzus ajánlása szerint minden immunszuppresszív és immunmoduláns kezelés alatt álló autoimmun reumatológiai beteg esetében javasolt egyetlen kiegészítő *mRNS oltás* adása legalább 28 nappal a COVID-19 oltás 2. adagja után.

Harmadik oltásként mindig *mRNS* vakcina (Pfizer, Moderna) adása preferált mind megelőző *mRNS* és mind megelőző vektor-vakcinával végzett oltási sor esetén is. A magyar oltászakértői javasolt szerint a Sinopharm oltással vakcinált 50 éves életkor feletti SM-es betegek esetében teljes *mRNS* vakcinával végzett oltási sor után javasolt a booster vakcina adása.

**Posztexpoziációs profilaxis** céljára az FDA sürgősségi törzskönyvet adott ki a casirivimab és imdevimab (REGEN-COV) tartalmú monoklonális antitest koktél alkalmazására súlyos COVID-19 fertőzés megelőzése céljából olyan betegek számára, akik kockázata magas arra, hogy a COVID-19 fertőzésük súlyos fokban progrediáljon.

### Sclerosis multiplex (SM)

A COVID-19 vakcinák beadhatóságára a fenti általános szabályok érvényesek, azzal a kiegészítéssel, hogy *SM relapszus* idején a vakcina beadása nem javasolt, halasztása indokolt az állapot stabilizálódásáig.

Több, mint 400 Pfizer-BionTech vakcinával oltott SM-es beteg követése során nyert való világ tapasztalatok arra utalnak, hogy a vakcináció mellett a relapszusok gyakorisága nem nőtt, és az oltási reakciók előfordulása megegyezett az átlagpopulációban tapasztaltakkal.

#### COVID-19 vakcinák hatékonysága SM-ben:

Az SM-ben alkalmazott immunkezelések befolyásolhatják a védőoltásra adott hatékony immunválasz kialakulását. Mindazonáltal a védőoltás beadása (Pfizer-BionTech, Moderna, Vaxzevria-AstraZeneca, Sputnik V, Janssen vakcina, Sinopharm) valamennyi SM beteg számára javasolt, akár részesülnek betegségmódosító immunkezelésben, akár nem.

A COVID-19 pandémia kezdete óta több tanulmány vizsgálta a COVID-19 vakcinák hatékonyságát nem kezelt és immunkezelés alatt álló SM-es betegek esetében.

A vakcinára adott specifikus **humorális immunválasz** a SARS-CoV-2 tüskefehérje receptorkötő doménja elleni antitestek (anti-SARS-CoV-2 tüskefehérjére immunglobulinok) mérésével vizsgálható. Az ocrelizumab, rituximab, fingolimod, és siponimod kezelés alatt álló betegeknek szignifikánsan csökkent a posztvakcinációs receptorkötő domén-ellenes ellenanyag szintjük a nem kezelt betegekkel összehasonlításban; a betegek kis hányadában alakult csak ki szeroprotektív immunválasz. A glatiramer-acetát, béta-interferon, teriflunomid, dimetil-fumarát, natalizumab, alemtuzumab, kladribin kezelés alatt álló betegek posztvakcinációs receptorkötő domén-ellenes ellenanyag szintjei nem különböztek a nem kezelt betegek, illetve az egészséges egyének posztvakcinációs ellenanyag szintjétől.

A COVID-19 vakcinációt megelőző, hosszabb kumulatív időtartamú anti-CD20 kezelés társult hiányzó ellenanyagválasszal.

A **T sejtmediált immunválasz** (tüske-specifikus CD4+ és CD8+ sejtreaktivitás) glatiramer-acetát, dimetil-fumarát, natalizumab, S1P modulátorok, rituximab, és ocrelizumab terápiák mellett mind megtartott volt. Ez utóbbi arra utal, hogy minden immunszuppresszív kezelés alatt álló SM-es beteg esetében legalább részleges védelem várható a COVID-19 fertőzéssel szemben.

Csökkent humorális vakcinációs immunválaszra elsősorban az alábbi kezelések esetén számíthatunk (a korábbi más vakcinákkal szerzett eredmények és a legújabban megjelent, relatív kis betegszámot vizsgáló COVID-19 vakcinációra adott humorális és celluláris immunválaszt vizsgáló tanulmányok alapján):

- fingolimod, sziponimod
- okrelizumab, rituximab,
- mitoxantron
- szteroid lövéskezelést követően

Az SM-ben alkalmazott immunkezelések esetében a COVID-19 vakcináció időzítését az **2. Táblázat** foglalja össze.

**2. Táblázat:** A COVID-19 vakcinálás (2 dózisúak) időzítése immunmoduláns kezelés esetén sclerosis multiplexben

Immunmoduláns/immunszuppresszív gyógyszer	Kezelés indításának tervezése	Már kezelés alatt álló beteg
béta interferon készítmények, glatiramer-acetát, teriflunomid, dimetil-fumarát, natalizumab	időzítést nem igényel	
fingolimod, sziponimod	a kezelés indítása a 2. oltás beadása után $\geq 4$ héttel	időzítést nem igényel
kladribin	a kezelés indítása a 2. oltás beadása után $\geq 4$ héttel	a vakcináció az utolsó dózist követően bármikor elvégezhető, javasolt $\geq 4$ héttel; a következő kladribin-dózis beadása a 2. COVID vakcina után $\geq 4$ héttel
okrelizumab, rituximab	a kezelés indítása a 2. oltás beadása után $\geq 4$ héttel	vakcináció a kanadai ajánlás szerint 4-6 héttel, a brit és USA ajánlás szerint 3 hónappal az utolsó okrelizumab-dózist követően; a következő okrelizumab-dózis kerülendő a COVID vakcina 2. oltása után $\leq 4$ hétig
ofatumumab	a kezelés indítása a 2. oltás beadása után $\geq 4$ héttel	vakcináció 4 héttel a beadott dózist követően, újrakezdés 4 héttel (dózis kihagyással) a 2. COVID oltást követően

alemtuzumab	a kezelés indítása a 2. oltás beadása után $\geq 4$ héttel	az utolsó alemtuzumab dózist követően a vakcináció a brit és a kanadai ajánlás szerint $\geq 3$ hónappal, USA ajánlás szerint 6 hónappal indítható; a következő alemtuzumab-dózis a kanadai ajánlás szerint a 2. COVID vakcina után $\geq 6$ hónappal, a brit ajánlás szerint legalább 2 héttel, az USA ajánlás szerint 4 héttel adható
-------------	--	--

A béta-interferon, glatiramer-acetát, teriflunomid, dimetil-fumarát, és natalizumab kezelések esetében a COVID-19 vakcináció bármikor elvégezhető, időzítést nem igényel.

A vakcináció időzítését szükségeltető kezelések:

- **Kladribin**-kezelés:
  - Kladribin-kezelés előtt megfontolandó a kezelés megkezdésének halasztása a COVID-19 vakcináció elvégzéséig, amennyiben a védőoltás a beteg számára elérhető, és a kezelés megkezdésének halasztása nem veszélyezteti a beteget. A kezelés megkezdése a vakcináció után  $\geq 4$  héttel javasolt.
  - Kladribin-kezelés alatt álló beteg esetében a legújabb, korlátozott számú adat arra utal, hogy a limfocita-szám nem befolyásolja a vakcinára adott immunválasz hatékonyságát, mely alapján a vakcináció bármikor elvégezhető, a vakcina beadása a kezelés után  $\geq 4$  hét múlva javasolt, optimális esetben a limfocita-szám normalizálódását követően.
  - Amennyiben kladribin-kezelés alatt a következő kezelési ciklus esedékes, és a vakcina a beteg számára rendelkezésre áll, az újabb ciklus megkezdése halasztható 2 hónappal a vakcinálás érdekében. A következő kezelési ciklus ne induljon a vakcináció után 2 héten belül.
- **Fingolimod-, sziponimod**-kezelés: lehetőleg a kezelés megkezdése előtt  $\geq 4$  héttel kell beadni a védőoltást; a folyamatban lévő kezelést nem kell/szabad megszakítani a védőoltás beadása miatt, de fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy a kialakuló védettség az ő esetükben potenciálisan nem lesz teljes körű, ezért az egyéb védekezési szabályok betartása, a fészekvédelem (közvetlen környezetében élők beoltása) továbbra is fontos.
- **Okrelizumab, rituximab**-kezelés:
  - Okrelizumab-kezelés előtt megfontolandó a kezelés megkezdésének halasztása a COVID-19 vakcináció elvégzéséig, amennyiben a védőoltás a beteg számára elérhető, és a kezelés megkezdésének a halasztása nem veszélyezteti a beteget. Az okrelizumab-kezelés indítása a vakcina (2. dózisanak) beadása után  $\geq 4$  héttel ajánlott; (rituximabra ugyanezek érvényesek);
  - Okrelizumab-kezelés alatt álló betegben a védőoltás beadása az immunrendszer felépülésének fázisában javasolt, mely az infúzió beadása után 3-4 hónap múlva várható. Több tanulmány azt találta, hogy az anti-CD20 terápiák esetében a posztvakcinációs



ellenanyagszintek összefüggést mutattak az utolsó infúzió beadása óta eltelt idővel, és még szorosabban a B sejtek rekonstrukciójával (keringő CD19+ B sejtek számával).

- Amennyiben okrelizumab-kezelés alatt álló beteg számára a védőoltás elérhető, és a következő kezelési ciklus esedékes, az okrelizumab adása halasztható a vakcinálás miatt (két oltásból álló vakcina esetében a vakcinációhoz szükséges idő és utána  $\geq 4$  hét várakozási idő).
- **Alemtuzumab-kezelés:**
  - Alemtuzumab-kezelés megkezdése előtt álló betegben megfontolandó a kezelés megkezdésének halasztása a COVID-19 vakcináció elvégzéséig, amennyiben a védőoltás a beteg számára elérhető, és a kezelés megkezdésének halasztása nem veszélyezteti a beteget. A kezelés alkalmazása a teljes vakcináció után  $\geq 4$  héttel javasolt.
  - Amennyiben alemtuzumab-kezelés alatt álló beteg következő kezelési ciklusa esedékes, és a vakcina a beteg számára rendelkezésre áll, az újabb ciklus megkezdése halasztható 2 hónappal a vakcinálás érdekében.
  - Alemtuzumab-kezelés alatt álló beteg esetében a védőoltás beadása az immunrendszer felépülését követően javasolt, mely az alemtuzumab esetében a kezelést követő 6. hónap utáni időszakot jelenti. Az ezidáig közölt kevés betegszámot magába foglaló közlemények arról számolnak be, hogy sem az utolsó adag gyógyszer beadásától eltelt idő, sem az abszolút limfocitaszám nem befolyásolta a szeroprotektív humorális immunválasz kialakulását.
- **Nagy dózisú szteroid-kezelés:**
  - A vakcináció a szteroid utolsó dózisát követően minimum 3-5 nappal kezdhető, lehetőség szerint 2 hét után történjen.

### **Neuromyelitis Optica Spektrum Betegség (NMOSD), anti-MOG spektrum betegség (MOGAD)**

A SARS-CoV-2 elleni védőoltásokat ezekben a betegségekben sem alkalmazták még, a klinikai vizsgálatokban NMOSD-ben szenvedő betegek nem vettek részt.

Erre a betegcsoportra is ugyanazok az elvek érvényesek, mint a korábban már említett általános elvek a neuroimmunológiai betegségekben.

Az AQP-4 ellenanyag pozitív NMOSD-ben szenvedő betegek immunszuppresszív kezelése elengedhetetlen, de az anti-MOG pozitív betegek, és a kettős szeronegatív betegek is gyakran részesülnek rövidebb-hosszabb ideig szteroid kezelésben, vagy egyéb immunszuppresszív kezelésben. A többi neuroimmunológiai beteghez hasonlóan a COVID-19 elleni vakcinák beadhatóak NMOSD betegeknek, ha betegségük nem aktív (nem zajlik éppen relapszusuk). Relapszus esetén a vakcina halasztása javasolt. A vakcina beadását követően a PLEX kezelést lehetőség szerint kerülni kell 4 hétig.

Mint minden más immunszuppresszív kezelés esetén, NMOSD-ben is számítanunk kell arra, hogy bizonyos kezeléseknél a vakcina hatására kialakuló immunválasz intenzitása elmarad a kezeletlen egyének immunválaszától. Az egyéb védekezési eljárások (maszk, távolságtartás, kézhigiéne) betartásának fontosságára és a fészekvédelem jelentőségére a betegek figyelmét fel kell hívni, ahogyan arra is, hogy az oltást követően sem zárható ki a tünetmentes hordozás lehetősége, és így a környezet megfertőzésének a veszélye.

**Szteroidkezelés:** a relapszus miatt nagy dózisban adott, majd fokozatosan leépített szteroid terápia alatt, és a szteroidkezelést követően 3 hónapig a vakcina védőhatása csökkent lehet, de beadható.

**Azatioprin, mikofenolát-mofetil** kezelés esetén hatékony immunizáció elvileg lehetséges, de számítani kell csökkent védőhatásra.

B-sejt gátló terápiák esetén – **rituximab** (anti-CD20), **inebilizumab** (anti-CD19) – potenciálisan csökkent immunválaszra számíthatunk a vakcináció után, a vakcina beadásának időzítése lehetőség szerint a soron következő infúzió beadása előtti időszakban, a megelőző infúziós ciklus után legalább 2-4 hónappal történjen. A vakcina beadását követően lehetőség szerint ellenőrizni kell a kialakuló szerológiai választ. Lásd. még SM kezelés.

Meg kell jegyezni azonban, hogy az EuLAR állásfoglalása szerint B-sejt gátló kezelés után, a szer kinetikájától függően 3-6 hónapig a primer oltási válasz létrejötte erősen kérdéses.

**Satralizumab** (anti-IL6 receptor monoclonalis ellenanyag, Európában még nem törzskönyvezett gyógyszer): Nincs adat a vakcina hatását illetően satralizumabbal kezelt NMOSD-ben. Hatásmechanizmusa alapján (IL-6 jelátvitel gátlás) alkalmazása a COVID-pandémia idején és a vakcináció szempontjából is szerencsésebbnek tűnik, mint a B-sejt gátló terápiáké, mert kevésbé immunosuppresszív; és IL-6 gátlást alkalmaznak a citokinvihar kivédésére súlyos COVID-19 fertőzésben. Alkalmazása havonkénti subcutan injekció formájában történik, tehát a betegnek nem kell a kórházba mennie a kezelés folytatásához, így elkerülhető a kórházi fertőződés kockázata; és vélhetően kevésbé befolyásolja a hatékony immunválasz kialakulását a vakcináció után.

**Eculizumab** - complement (C5) gátló monoclonalis ellenanyag, kéthetenkénti intravénás infúzió formájában adagolt kezelés, mely FDA és EMA engedéllyel rendelkezik. Az eculizumab-kezelt betegeknek a vakcina hatékonysága vélhetően a nem kezelt betegekéhez hasonló lesz, így a B-sejt gátló kezelésekkel szemben ez a kezelés is preferált lehet a pandémia idején (a gyógyszer ára és a kéthetenkénti intravénás infúziós adagolás limitálja az alkalmazhatóságát).

### Extra dózis COVID-19 vakcina adása

Az EMA 2021. októberben kiadott ajánlása szerint a súlyosan gyengült immunrendszerű betegek esetében mRNS vakcina (Comirnaty, Moderna) extra adagja (3. oltás) adható a 2. vakcinadózis után legalább 28 nappal. Feltételezhető, hogy a gyengült immunrendszerű betegekben az extra vakcinadózis emeli a vírus elleni antitesttermelő képességet, és bár nincs rá direkt bizonyíték, feltételezhető, hogy ez legalább is egyes betegek esetében növeli az immunvédelmet.

Azoknak a betegeknek, akiknél várhatóan nem alakul ki megfelelő immunválasz az első 2 vakcinadózis után 3. dózis mRNS COVID-19 vakcina adása javasolt a 2. oltás után legkorábban 2 hónappal. Elsősorban a rituximab, azatioprin, IL6 receptor gátló, és a krónikus szteroid kezelés alatt álló betegek profitálhatnak kiegészítő vakcinadózis beadásából.

Rituximab kezelés esetén a 3. oltás beadása a következő tervezett rituximab dózis előtt 2-4 héttel javasolt (6 havonta adott kezelés esetén az 5. vagy 5,5. hónapnál).

### Myasthenia gravis (MG)

Generalizált myasthenia gravisban a légúti infekciók potenciálisan myastheniás krízist provokálhatnak. Ebből adódóan a COVID-19 fertőzés kivédése a myastheniás betegek esetében kiemelten fontos.

Klinikai vizsgálatokból származó adatok hiányában a vakcinák hatásosságára és biztonságosságára myasthenia gravis betegséggel élők esetében is csak a vakcina hatásmechanizmusa, és a korábban beadott egyéb vakcinák (például influenza) hatásai alapján lehet következtetni. Ezek alapján a jelenleg elérhető vakcinák a myasthenia gravis tüneteit nagy valószínűséggel nem súlyosbítják, nem provokálnak krízist, és nem befolyásolják az alkalmazott betegségmódosító terápia hatásosságát.

Szem előtt kell tartani, hogy a folyamatos, szájon át alkalmazott szteroid terápiát kapó betegeknél a vakcina védő hatása csökkent lehet, de ennek ellenére a vakcina beadható.

Fontos kiemelni, hogy a kínai Sinopharm vakcina alkalmazása szigorúan tilos abban az esetben, ha a myasthenia betegség nincs megfelelően egyensúlyban, vagy a közelmúltban a betegség akut fellángolása zajlott.

**Azatioprint, mikophenoláte-mofetilt, ciklosporint** kapó betegeknél elvileg ugyancsak számíthatunk csökkent védőhatásra. Kiemelten igaz ez a rituximab kezelés alatt álló betegekre (lásd feljebb, az NMOSD releváns részében). A COVID-19 okozta potenciális állapotrosszabbodás miatt ezen betegek részére is javasolható az oltás, ha rendelkezésre áll elegendő oltóanyag, annak szellemében, hogy a kisebb fokú védettség is jobb a semminél, de kiemelten fontos a védőoltás ellenére a megelőzés szabályainak a betartása (maszk, távolságtartás, kézhigiéne), valamint a fészek védelem – a beteg környezetében élők vakcinációja.

Nincsenek ugyan vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy a rituximab beadásának késleltetésével a vakcináció hatékonyabbá tehető-e, de szakértői vélemények szerint amennyiben a beteg állapota stabil, myastheniája a tartós rituximab-kezelés mellett remisszióban van, akkor a soron következő infúzió beadását késleltethetjük addig, amíg megkapja a COVID-19 védőoltást és annak hatása kialakul. Lehetőség szerint a rituximab-kezelés megkezdése előtt kell beadni a védőoltást. Lásd. még SM kezelés.

Myastheniás relapszus miatt alkalmazott PLEX és/vagy IVIG kezelést lehetőség szerint figyelembe kell venni a védőoltás beadásának időzítésekor, a védőoltás hatásának kialakulásáig pedig a PLEX kezelést lehetőség szerint kerülni kell és az IVIG-et preferálni.

Myasthenia gravisban egyéb immunszuppresszív/immunmoduláló kezelésekkel (eculizumab, tocilizumab, stb.) hazánkban csak anekdotális közvetett információk vannak, mindkét kezelés mellett beadhatók a védőoltások, de a kialakuló immunválasz hatékonysága nem ismert.

Az immunszuppresszív/immunmoduláló kezelésben részesülő myastheniás betegek védőoltásának beadását, annak időzítését egyéni döntések alapján myasthenia centrum és oltóközpont szakemberének bevonásával javasolt elvégezni.

### **Extra dózis COVID-19 vakcina adása**

Az EMA 2021. októberben kiadott ajánlása szerint a súlyosan gyengült immunrendszerű betegek esetében mRNS vakcina (Comirnaty, Moderna) extra adagja (3. oltás) adható a 2. vakcinadózis után legalább 28 nappal. Feltételezhető, hogy a gyengült immunrendszerű betegekben az extra vakcinadózis emeli a vírus elleni antitesttermelő képességet, és bár nincs rá direkt bizonyíték, feltételezhető, hogy ez legalább is egyes betegek esetében növeli az immunvédelmet.

Azoknak a betegeknél, akiknél várhatóan nem alakul ki megfelelő immunválasz az első 2 vakcinadózis után 3. dózis mRNS COVID-19 vakcina adása javasolt a 2. oltás után legkorábban 2 hónappal. Elsősorban a rituximab, azatioprin, metotrexát, és a krónikus szteroid kezelés alatt álló betegek profitálhatnak kiegészítő vakcinadózis beadásából.

Rituximab kezelés esetén a 3. oltás beadása a következő tervezett rituximab dózis előtt 2-4 héttel javasolt (6 havonta adott kezelés esetén az 5. vagy 5,5. hónapnál).

## **Guillain-Barré Szindróma (GBS) és Krónikus Inflammatorikus Demielinizációs Polineuropátia (CIDP)**

A vakcinák beadását követően kialakult GBS-től való félelmet az influenza vakcinációval kapcsolatos adatokra alapozzák. 1976/1977-ben a sertésinfluenza elleni védőoltás során 100,000 vakcinát kapó személy közül egynél alakult ki GBS. Az influenza elleni védőoltást kapott 1,000,000 személy közül csak egynél észleltek GBS-t, ami csak minimálisan haladta meg a GBS előfordulásának természetes gyakoriságát.

Jelenlegi tudásunk szerint nincs adat arra vonatkozóan, hogy a fent részletezett vakcinák károsak lennének, vagy bármilyen szempontból fokozott kockázatot jelentenének a korábban GBS-en átesett, vagy aktuálisan CIDP-ben szenvedő betegek esetében.

Nem jelentettek ezidáig a COVID-19 mRNS-vakcina beadását követően kialakult GBS esetet. Izraelben tizenhárom arcideg-bénulás kialakulását dokumentálták a Pfizer-Biontech vakcina első dózisének beadását követően 28 órán belül, de ez ritka szövődménynek számított az oltottak számának esetéhez viszonyítva.

A legújabb tanulmányok szerint a COVID-19 fertőzés sem jár fokozott GBS kockázattal, egy Nagy-Britanniában végzett epidemiológiai tanulmány szerint 2020 első félévében nem fordult elő több GBS eset, mint 2016-2019 között.

Tömeges vakcináció során elkerülhetetlen szórványos GBS előfordulása, de a szakértők hangsúlyozzák, hogy az általános oltási programot emiatt nem szabad felfüggeszteni.

A CIDP miatt alkalmazott PLEX és/vagy IVIG kezelést lehetőség szerint figyelembe kell venni a védőoltás beadásának időzítésekor és fordítva, a védőoltás beadását követően, a hatás kialakulásáig a PLEX kezelést lehetőség szerint kerülni kell és az IVIG-et preferálni. A Sinopharm vakcina esetében az alkalmazási útmutató szerint immunglobulin-kezelést követően vakcináció az immunológiai hatásosság megváltozásának elkerülése érdekében a kezelés után több mint 1 hónap elteltével végezhető.

Kiemelten fontos, hogy **az immunmoduláló (IVIG, PLEX), vagy immunszuppresszív kezelésben részesülő (szteroid) betegek** esetében a védőoltás beadásáról, annak időzítéséről személyre szabott döntés szülessen a beteget gondozó kezelőorvos bevonásával. Ennek az üzenetnek a továbbítását kérjük a betegtársaságtól is.

*A javaslat a MANIT elnökségének és dr. Kulcsár Andrea oltás szakértő jóváhagyásával készült 2021 októberében. Az anyag rendszeres frissítését tervezzük a felmerülő új tudományos adatok függvényében.*