

A COVID-19 védőoltás rákbetegeknél: az European Society of Medical Oncology (ESMO) állásfoglalása

Forrás: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination> (utolsó hozzáférés 2020.12.25.)

Az ESMO tíz állásfoglalást tett közzé a rákos betegek COVID-19 elleni immunizálásával kapcsolatos szempontokról és aggályokról.

A rendelkezésre álló jelenlegi tudományos ismeretek áttekintésével az ESMO tizenhat szakértőjéből álló csoport megvizsgálta a *súlyos akut légzési szindróma koronavírus 2* (SARS-CoV-2) elleni vakcinák hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatos legfontosabb kérdéseket és az ezekre adott válaszokat.

Melyek a fejlesztés alatt álló, az engedélyezéshez legközelebb álló védőoltások?

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) jelenleg 214 kutatási projektet ismer a SARS-CoV-2 vírus elleni immunitást biztosító vakcina fejlesztésével kapcsolatban, amelyek közül 52 klinikai fázisban van. Az új technológiák, a vírusok elleni vakcina projektek terén szerzett korábbi tapasztalatok és az egész világra kiterjedő pandémiás veszély miatt évekről hónapokra csökkentették az egyébként szokványos vakcina fejlesztési időszakot. A SARS-CoV-2 antigének bemutatása a gazdaszervezetnek az oltóanyag fejlesztésével összefüggésben ún. hírvivő vagy messenger RNS-en (mRNS), inaktivált / attenuált vagy genetikailag módosított vírusokon, szintetikus hosszú vírusos peptideken és plazmid DNS vakcinákon alapuló technológiákra támaszkodott. Eddig két oltóanyagot hagytak jóvá az engedélyező hatóságok, közülük egyet az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2021. december 21-én hagyott jóvá, és egy harmadik vakcina is hamarosan engedélyezésre kerül. Placebo kontrollált III. fázisú vizsgálatokban azonban további vakcinákat teszteltek a hatékonyság és a biztonságosság szempontjából, összesen több mint 100 000 egyénen.

Egy új mRNS-alapú vakcinával, a SARS-CoV-2 fertőzéssel (BNT162b2) kapcsolatos nagy kísérletet nemrég publikáltak. Ez egy III. fázisú vizsgálat, amelyben 43 448 egyén vett részt, akik két adag vakcinát vagy placebót kaptak (1: 1 arányú randomizáció), 21 napos különbséggel. Az elsődleges végpont a vakcina hatékonysága volt a laboratóriumi tesztekkel megerősített COVID-19 esetek csökkentésében, legalább 7 nappal a második beadott dózis után. A 2 hónapos medián követésnél a COVID-19 esetek száma 8, szemben a 162-vel volt a vakcinával beoltott szemben a placebo (nem beoltott) vizsgálati karon, 1 versus 9 súlyos esettel. A nemkívánatos események az oltott résztvevők több mint felénél fordultak elő, főként helyi reakciók, valamint gyakori volt például a fáradtság és a fejfájás. A láz (hőmérséklet >38 °C) a vakcinát kapott résztvevők körülbelül 15%-ánál fordult elő. Összesen 6 résztvevő halt meg (2 az oltási karban és 4 a placebo karokon), mindannyian nem a

vakcinával összefüggő okok miatt. A résztvevők körülbelül 3%-a szenvedett valamilyen rosszindulatú betegségben. Hamarosan közzétesznek egy újabb III. fázisú kísérletet, amely egy másik mRNS-vakcinát (mRNS-1273) vizsgál meg több mint 30 000 résztvevővel. Az előzetes jelentések hasonló hatékonysági és biztonsági profilt javasolnak, mint a BNT162b2 esetében.

A ChAdOx1 nCoV-19 adenovírus-vektor alapú vakcina biztonságosságát és hatékonyságát nemrégiben publikálták négy vizsgálat összesített időközi elemzésében, amelyben 23 848 résztvevőt randomizáltak két dózisu vakcinára vagy placebóra; az Egyesült Királyságban folytatott vizsgálatban a 2741 beteg egy része kezdő adagként fél adagot (alacsony dózis, LD) és a második oltás alkalmával standard (teljes) dózist (SD) kapott (LD / SD kohorsz). Azoknál a résztvevőknél, akik két teljes dózist kaptak, a vakcina hatékonysága 62,1% volt (27 COVID-19 esemény a ChAdOx1 nCoV-19 csoportban, 71 a kontroll csoportban), és azoknál a résztvevőknél, akik alacsony dózist kaptak, majd standard dózist, a hatásosság 90% (három versus 30 betegségeseemény). A vakcina általános hatékonysága mindkét csoportban 70,4% volt. Az első adag beadását követő 21. naptól kezdve tíz esetben került kórházba a COVID-19 miatt a kontroll karról egyén; kettőt súlyos COVID-19 kategóriába soroltak, köztük egy halált jelentettek. Összesen 175 súlyos nemkívánatos esemény fordult elő 168 résztvevőnél; 84 esemény a ChAdOx1 nCoV-19 csoportban és 91 a kontroll csoportban. Három esemény besorolása valószínűleg az oltással kapcsolatos.

Jelenleg a SARS-CoV-2 elleni egyéb vakcinák nagy csoportját is vizsgálják, amelyek különféle technológiákat alkalmaznak, például mRNS-, fehérje-alegység-, vírus-vektor- vagy inaktivált vakcinákat.

Az összes mRNS-alapú vakcina >90%-os védelmet mutatott a COVID-19 betegséggel szemben, jó toleranciával, míg egy nem replikáló adenovírus-vektor alapú vakcina, különböző dózisokban alkalmazva, a védettségi arányt 62% -90% között mutatta. A tárolási követelmények és a dozírozás különbözik az oltásoknál, valamint a szállítással, beadással, nyilvántartással és nyomon követéssel kapcsolatos gyakorlat, a farmakovigilancia (a biztonságos gyógyszeralkalmazás érdekében végzett közegészségügyi tevékenység, pl. mellékhatás bejelentés) mind kulcsfontosságú az oltási programok sikeres bevezetésének és a közegészségügyre gyakorolt optimális eredményének eléréséhez. További kérdések merülnek fel, amelyek szükségessé teszik az adatok kategorizálását, ideértve a hosszú távú biztonságot, az immunitás időtartamát, a védő immunitást az enyhe és súlyos fertőzésekkel szemben, valamint az idősek immunitását, az oltás hatását az oltottak fertőzési potenciáljára illetve az oltási intervallumokat. Konkrétan, rákos betegeknél vagy kórtörténetében rákos megbetegedések esetén az ilyen stratégiák nagyobb áttekintést nyújtanak a vakcinák aktivitásáról, az optimális dóziszról és gyakoriságról, a biztonságról, a rosszindulatú betegséggel, a daganatellenes terápiákkal vagy egyéb társbetegségekkel való kölcsönhatás lehetőségéről. Következésképpen indokoltak az prospektív megfigyelési vizsgálatok, amelyek kemoterápiában, célzott terápiában vagy immunterápiában részesülő aktív rákban szenvedő betegekre összpontosítanak, valamint a betegség krónikus fázisában

vagy már a gyógyult és utánkövetési fázisban lévő betegekre összpontosítanak, és szükség esetén intervenciós klinikai vizsgálatokat igényelnek.

Megállapítások:

A COVID-19 elleni hatékony és biztonságos vakcinákat, amelyeket a szabályozó hatóságok független és alapos tudományos felülvizsgálatot követően engedélyeztek, operatív szempontból megfelelő oltási programok keretében kell beadni [Evidencia V]. A oltási program keretében kötelező a farmakovigilanciái terv.

További kutatás szükséges a klinikai vizsgálatok és a nyilvántartások területén, valamint a jelenleg vizsgálatban lévő illetve már vizsgálat utáni eseteknél annak érdekében, hogy minél több adat álljon rendelkezésre az oltás hatékonyságáról és biztonságosságáról az általános populációban, valamint a speciális populációkban, beleértve az aktív onkológiai kezelésben lévőket illetve, akinek előzményében rák szerepel [Evidencia V].

Vonatkozó irodalomjegyzék:

[Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines](#) (19th December 2020, date last accessed).

Dong Y, Dai T, Wei Y et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5:237. doi: 10.1038/s41392-020-00352-y

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NJ, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 383:1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. 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. *Lancet* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1

Rubin EJ, Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination — An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. *N Engl J Med* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1056/NEJMe2034717 [Treatments and vaccines for COVID-19](#) | European Medicines Agency (19th December 2020, date last accessed).

Milyen a COVID-19 megbetegedés előfordulása és súlyossága a rákbetegeknél, és hol kell elhelyezni az onkológiai betegeket az védőoltási prioritási sorban?

Kimutatták, hogy a rákbetegeknél nagyobb a kockázata a súlyos COVID-19-nek [1]. A rákbetegek körében úgy tűnik, hogy a hematológiai és a tüdő rosszindulatú daganatai és az áttétes betegség jelenléte tartósan megnövekedett kockázattal jár. A szolid daganatokban szenvedő betegeknél fokozott a kockázat, főleg a diagnózist követő első évben, amely a bázis szintre csökken, ha a diagnózis több, mint 5 évvel ezelőtti. Bármely rosszindulatú daganat esetén az aktív betegség jelentősen megnöveli a súlyos COVID-19 [Evidencia IV] [3, 4] kockázatát. Azonban a rákbetegeknél a COVID-19 magasabb előfordulási gyakorisága és súlyossága, szemben a nem rákbetegekével csupán nem összehasonlítható; retrospektív vizsgálatok eredményein alapul. A valódi előfordulásra és a közvetlen összehasonlításra vonatkozó adatok még ismeretlenek. A legtöbb tanulmány nem alkalmas a valódi előfordulás meghatározására [Evidencia IV].

A COVID-19 fertőzések súlyossága és mortalitása a Cancer Consortium (CCC19) nyilvántartásából és más adatbázisokból 5% és 61% közötti (a meta-analízis 26%-ot mutatott), ami jóval magasabb, mint a teljes populációban (kb.2-3%). Azonban ez egy statisztikailag korrigálatlan adat, és nem szabad feledni, hogy a daganatos populáció egyben idősebb korosztályt is jelent, több társbetegséggel, gyengébb általános állapottal és sok nehezen vagy nem mérhető zavaró és szelekciós statisztikai torzítással [Evidencia IV].

A SARS-Cov-2 fertőzés jelentős és súlyos károsításokat is eredményezhet a rákbetegek szűrővizsgálatában, diagnosztizálásában, kezelésében és utánkövetésében, ami végső soron a rákkal kapcsolatos morbiditás és halálozás fokozott kockázatát, valamint jelentős szervezeti és gazdasági terhet okozhat az ellátást igénylő nagy betegszám miatt az egészségügyi rendszerekben. Ezenkívül a klinikai vizsgálatokba való betegbeválasztás hátráltatásának hatása nagyon jelentősnek és károsnak tűnik az onkológia tudományterületére, bár ez utóbbit nehéz mérni és igazolni [Evidencia V].

Noha a rákbetegek vakcinációjára vonatkozó eredmények korlátozottak, elegendő bizonyíték támasztja alá általában a fertőzés ellenes oltások eredményességét (kivéve az élő attenuált vakcinákat és a replikáció-kompetens vektoros vakcinákat) még immunszuppresszív terápiában részesülő rákbetegeknél is [5-7]. Csökkent védőhatás jelentkezhet a B-sejt függő szerekkel (anti-CD19, anti-CD20, anti-CD10 monoklonális antitestek és CD19 CAR-T sejtek) kezelt betegeknél a szuboptimális immunválasz tükrében [8-12]. A hatékonyság szintje várhatóan általában csökken az intenzív immunszuppresszióval rendelkező rákbetegek bizonyos populációiban, például a haematopoieticus őssejt-transzplantációban [Evidencia V] [5-7] részesülteknél. Más vakcinákból származó adatok extrapolációja és a (nem élő) COVID-19 vakcinák hatásmechanizmusa alapján azonban elképzelhető, hogy a COVID-19 elleni oltás hatékonysága és biztonságossága hasonlóan becsülhető, mint a nem rákbetegeknél, bár az erre vonatkozó klinikai vizsgálatokból származó adatok még hiányoznak [Evidencia V]. Az őssejt-transzplantáción túl a COVID-19 vakcinák hatékonysága eltérő lehet a rosszindulatú

betegség különböző összefüggéseiben (tumor típusa, betegség kiterjedése, intrinsic vagy terápia által kiváltott immunszuppresszió); úgy tűnik azonban, hogy az oltás előnyei jelentősen és lényegesen felülmúlják a kockázatokat [Evidencia V].

A védőoltás időzítése az egyéni terápiás tervtől függ, és ideális esetben a szisztémás terápia megkezdése előtt történik; ha azonban a beteg már megkezdte a szisztémás terápiát, indokolt a terápia során oltani [Evidencia V].

Az egészségügyi személyzet influenza elleni védőoltása bebizonyította, hogy csökkenti a fertőzés kórházi áttérjedését az onkológiai ellátottakra [13]. Továbbá, egyes immunhiányos rákbetegek nem biztos, hogy elegendő immunválaszt eredményeznek az védőoltás hatására. Ez indokoltá teszi a magas kockázatú környezetben dolgozó egészségügyi személyzet beoltását a COVID-19 ellen is [Evidencia III. az influenzára vonatkozóan]

Megállapítások:

A rákbetegeknél fokozott a súlyos COVID-19 kockázat (vérképzőszervi daganatok, amik kemoterápiát igényelnek vagy aktívak, előrehaladott szolid tumorok, vagy 5 évnél nem régebbi szolid daganatos előzmény) és minden egyéb javallattól (pl. az életkor) függetlenül ajánlott beoltani őket a SARS-CoV-2 ellen, és magas oltási prioritásban kell részesíteni ezeket a betegeket [Evidencia V]. Azoknál a betegeknél, akiknél B-sejt depléción történt az elmúlt 6 hónapban, csökkent védelemmel számolhatunk. Az allogén őssejt-transzplantáció utáni védőoltás időpontjának általános ajánlásokat kell követnie - általában a graft-versus-host betegség (GvHD) hiányában a vakcinát az őssejt-transzplantáció után 6 hónappal lehet alkalmazni [Evidencia V].

A klinikai vizsgálatokban részt vevő betegeket, pl. immunterápiában részesülőket sem szabad megfosztani a COVID-19 védőoltás lehetőségétől; ezért erőfeszítéseket kell tenni a klinikai vizsgálati protokollok módosítására és az egyidejű COVID-19 vakcinálás engedélyezésére.

A megnövekedett kockázatú daganatos betegeket gondozó egészségügyi dolgozókat prioritásként kell kezelni az oltás során a kórházi átvitel minimalizálása érdekében [III].

A rákbetegek immunitásának hatékonysága és időtartama még mindig nem ismert és nem teljesen vizsgált. Tekintettel ezen betegek gyakran immunhiányos állapotára és gyenge általános állapotára, javasolt az ezzel foglalkozó adatbázisok és a dedikált klinikai vizsgálatok folyamatos monitorizálása [Evidencia V].

A rákos betegek szoros megfigyelésére és monitorozására van szükség a COVID-19 oltás után is a lehetséges nemkívánatos események felmérése és a klinikai eredmények mérése érdekében, pl. fertőzés, súlyosság és halálozás a COVID-19 miatt, rákos szövődmények stb. [Evidencia V].

A fizikai távolságtartó intézkedések, maszkok, arcvédők, fertőtlenítő szerek és egyéb higiéniai intézkedések továbbra is szükségesek a járvány idején a rákbetegeknél is, és mindenképpen ki kell egészíteniük az oltási stratégiákat [Evidencia V].

Irodalomjegyzék:

1. Rüttrich MM, Giessen-Jung C, Borgmann S, et al. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1007/s00277-020-04328-4
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430-436.
3. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-1918.
4. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020; 190:e16-e20.
5. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19:e200-e212.
6. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19:e188-e199.
7. Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2018; 29:1354-1365.
8. Bedognetti D, Ansaldo F, Zanardi E, et al. Seasonal and pandemic (A/H1N1 2009) MF-59-adjuvanted influenza vaccines in complete remission non-Hodgkin lymphoma patients previously treated with rituximab containing regimens. *Blood* 2012; 120:1954-1957.
9. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011; 186:6044-6055.
10. Berglund A, Willén L, Grödeberg L, et al. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and *Streptococcus pneumoniae* in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol* 2014; 53:1212-1220.
11. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 75-81.
12. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011; 118:6769-6771.

13. Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, et al. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. *Am J Infect Control* 2016; 44:1016-1021.

Milyen mértékben képesek a rákbetegeknek az immunválasz kialakítására a védőoltást követően?

A daganatos betegek antivirális oltásra adott humorális és celluláris immunválaszával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre és többnyire az influenza elleni védőoltással kapcsolatban vannak ismeretek [1,2]. Megfigyeléses klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az influenza elleni védőoltásban részesülő rákbetegeknél alacsonyabb mortalitási és morbiditási arány figyelhető meg [Evidencia II] [3], ami hatékony immunválaszra utal.

Tüdő- és emlőrákban szenvedő betegeknél a vakcinálás immunválasza megfelelőnek tűnik, bár nem minden vizsgált beteg részesült kemoterápiában [Evidencia IV] [4,5]. Különböző szolid tumorokban szenvedő betegek vizsgálatánál a védőoltásra adott válasz jobb volt, mint a limfómás betegeknél [Evidencia IV] [6].

A kemoterápiában részesülő betegeknél a szerokonverzió és a szeroprotekció aránya várhatóan alacsonyabb lesz, mint az általános populációban [Evidencia IV] [7], kivétel azoknál a betegeknél, akik ún. célzott „*single-agent immune checkpoint inhibitor*” kapnak pl. PD-1 vagy PD-L1 inhibitor [Evidencia IV] [8].

A kemoterápiában részesülő betegeknél többes dózisú védőoltás segíthet elérni a megfelelő szerokonverziót és megfelelő védelmet biztosító szérum szintet. Szemléltetésképpen: egy 2009-es nem randomizált fázis II. vizsgálatban 65 kemoterápiában részesülő szolid tumoros (+/- molekuláris célzott szerek) betegnél az influenza-szezonban a betegek 5%-nak specifikus hemagglutinációs gátló antitestek vakcinatörzs-titerei $\geq 1:40$ voltak. Az AS03A-adjuváns H1N1v oltóanyag első és második adagja után a védelmet biztosító szerológiai arányok (azaz a $\geq 1:40$ antitest titerrel rendelkező résztvevők aránya) 48%, illetve 73%, a szerokonverzió aránya pedig 44%, illetve 73% volt] [9].

Amikor csak lehetséges, a vakcina beadását a kemoterápia megkezdése előtt kell elvégezni [Evidencia V] [2]. Azoknál a betegeknél, akik már megkezdtek a kemoterápiát, a meglévő adatok nem határozzák meg a beadás optimális idejét a kemoterápiás infúziók beadásához képest [Evidencia III] [2,9].

Az oltást követően a védőimmunitás kialakulásához intakt gazdaimmunitás szükséges, különös tekintettel az antigén bemutatására, a B- és a T-sejt aktivitásra. Ebben az összefüggésben a védőoltás kevésbé hatékony lehet azoknál a betegeknél, akik anti-B-sejt antitesteket vagy intenzív kemoterápiát kapnak (pl. indukciós vagy konszolidációs kemoterápiát akut leukémia esetén), mivel az antitest válasz alacsony lehet a B-sejtek kimerülése miatt, bár a szerepét és a T-sejt immunitás lehetséges védőhatását nem vizsgálták széleskörűen [Evidencia V] [2].

A rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok evidenciaszintje azonban a kisszámú tanulmányok és gyenge módszertanuk miatt alacsony; a rákbeteg felnőttek körében végzett, placebo-kontrollos, randomizált, kontrollált antivirális oltási vizsgálatokat gyakran etikailag megkérdőjelezhetőnek tartják [Evidencia V] [2].

Megállapítás:

Az influenza elleni oltásokból származó összesített bizonyítékok arra utalnak, hogy a rákbetegek képesek védő immunválaszt kialakítani az anti-SARS-CoV-2 vakcináktól, bár az immunitás szintjét számos tényező (rosszindulatú daganat típusa, daganatellenes terápiák és időzítés) módosíthatja (pl. alkalmazás, meglévő immunműködési zavar, általános állapot) [Evidencia V]. További adatokra van szükség a daganatos tényezők és a vakcina által kiváltott immunitás kölcsönhatásáról rákbetegeknél.

Irodalomjegyzék:

1. Ward EM, Flowers CR, Gansler T, et al. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:398-410.
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:309-318.
3. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD008983.
4. Anderson H, Petrie K, Berrisford C, et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80:219-220.
5. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9:65-68.
6. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol* 2002; 19:71-78.
7. Loulergue P, Alexandre J, Iurisci I, et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer* 2011; 104:1670-1674.
8. Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol* 2020; 31:959-961.
9. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012; 23:450-457.

Mekkora a kölcsönhatás kockázata a SARS-CoV2 vakcina és daganatellenes terápiák között?

Egyetlen SARS-CoV-2 vakcinakísérletben sem vesznek részt immunosuppresszív terápiában részesülő betegek, bár egyesek rákbetegekről is gyűjtöttek adatokat. A legtöbb vizsgálat megköveteli, hogy a betegek egy bizonyos ideig kikerüljenek az immunosuppresszióból, hogy jogosultak legyenek az védőoltásra.

A jelenleg kifejlesztett SARS-CoV-2 vakcinák vagy élő attenuált / nem replikálódó vakcinák (adeno- vagy kanyaróvírust használnak vektorként), mRNS-alapú vakcinák vagy hagyományosabb fehérje alegység vakcinák [1].

Az élő vakcinák általában ellenjavalltak immunosuppresszív terápiában részesülő betegeknek [Evidencia V] [2,3]. Valójában súlyos nemkívánatos események lehetségesek, mint a BCG (Bacillus Calmette – Guérin) vakcinával is történt [3]. Az egyik kifejlesztett anti-SARS-CoV-2 élővírus vakcina replikáció-deficiens majom adenovirális vektort (ChAdOx1) használ.

Nincsenek szakirodalomban közölt adatok az mRNS-alapú vírusellenes vakcinák daganatellenes terápiákkal való kölcsönhatásáról. A vakcinák némelyike liposzómákba kapszulált, amelyek mint vektorok várhatóan felhalmozódnak a tumorszövetben. Ezeknek a liposzómáknak megnövekedett felvétele a daganatos szövetekben elméletileg lehetséges, és befolyásolhatja az ilyen vakcinák immunogenitását [Evidencia V] [4]. Egyébként nem fertőző betegségek (pl. Melanoma malignum) elleni mRNS-alapú vakcinákat teszteltek rákbetegeknél az elmúlt 10 évben, és ezekkel eddig nem merültek fel konkrét biztonsági aggályok [5]. A retrospektív adathalmazok jó tolerálhatóságra és biztonságosságra utalnak az influenza elleni védőoltások az ún. „*immune checkpoint inhibitorokkal*” kezelt rákbetegeknél, valamint citotoxikus terápiában vagy célzott terápiában részesülő betegeknél [9, 10].

Végül, ami a fehérje alegység vakcinákat illeti, nincsenek érdemleges eredmények az adjuvánsan versus nem adjuvánsan inaktivált influenzavakcinák daganatos betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban [Evidencia II] [11].

Megállapítás:

Bár nyilvánvaló biztonsági aggályok nem ismertek, egyértelműen szükséges további adatgyűjtés, hogy melyik technológiájú vakcina a megfelelő, valamint a SARS-CoV-2 vakcinák daganatellenes terápiákkal való interakciójáról rákbetegeknél, amelyek hatással lehetnek a hatékonyságra, az adagolásra vagy a toxicitásra, így szükséges a vizsgálatban illetve vizsgálat utáni nyilvántartás és monitorizálás is [Evidencia V].

Irodalomjegyzék:

1. Brisse M, Vrba SM, Kirk N, et al. Emerging Concepts and Technologies in Vaccine Development. *Front Immunol* 2020; 11:583077.

2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:309-318.
3. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017; 80:10-27.
4. Fanciullino R, Ciccolini J, Milano G. COVID-19 vaccine race: watch your step for cancer patients. *Br J Cancer* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1038/s41416-020-01219-3
5. Weide B, Carralot JP, Reese A, et al. Results of the first phase I/II clinical vaccination trial with direct injection of mRNA. *J Immunother* 2008; 31:180-188.
6. Failing JJ, Ho TP, Yadav S, et al. Safety of influenza vaccine in patients with cancer receiving pembrolizumab. *JCO Oncol Pract* 2020; 16:e573-e580. doi: 10.1200/JOP.19.00495
7. Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020; 70:193-199. doi: 10.1093/cid/ciz202
8. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer* 2018; 104:182-187. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.012
9. Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol* 2020; 31:959-961.
10. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012; 23:450-457.
11. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD008983.

Mely prioritási szempontok alapján lehet meghatározni, hogy a rákbetegek között kiknél várhatóak a SARS-CoV2 vakcina eltérő előnyei?

Az oltási stratégiákat világszerte közzétették, láthatóvá téve, hogy a védőoltás beadását milyen prioritással kezelik a különböző populációkban [1]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) az időseket és az egészségügyi szakembereket tartja elsődleges fontosságúnak (az oltási fontosság 1b. és 1a. fázisa), míg a rákbetegek a 2. fázisban helyezkednek el [2, 3]. Az Egyesült Államokban (USA) a szakembereket tekintik prioritásnak (1a fázis), őket a rákbetegek és az ≥ 65 éves (1b fázis) idősök követik [4]. Ausztráliában a COVID-19 elleni védőoltás elsődleges prioritása a szakemberek, a társbetegségekben szenvedők, például a rák és az idősök [5]. Európa, az Egyesült Királyság és Franciaország az ajánlási prioritásaikat elsődlegesen az életkor alapján határozták meg, amit követnek a társbetegségek, beleértve a rákot is. Belgium, Luxemburg és Svédország elsődlegesen a daganatos betegeknél és egészségügyi szakembereknél végzi az oltást [8-10]. Egy német közös álláspontban „azokat a személyeket (vagy csoportokat), akiknek életkoruk vagy társbetegségeik miatt jelentősen fokozott a súlyos vagy halálos megbetegedés kockázata”, prioritásként kezelik [11]. A rákbetegek azonban nem homogén populációt képviselnek.

Általánosságban a rákbetegeknél három csoportot különböztetnek meg: aktív betegségben szenvedő daganatos betegek, a speciális kezelés után krónikus betegségben szenvedők és a gyógyult (túlélő vagy utánkövetéses csoport) fázisban lévő betegek.

A „túlélő” fázisban a korábbi vizsgálatok az influenzával kapcsolatos szövődmények nagyobb kockázatát tárták fel a rákbetegeknél a nem daganatos kontroll csoporthoz képest, különösen a vérképzőszervi daganatos megbetegedés túlélőinél [12]. Következésképpen az oltás elengedhetetlennek tűnik a túlélők védelmében a rák krónikus fázisában lévő betegek mellett, akik éppen nem kapnak aktív kezelést [Evidencia V]. A kérdés bonyolultabb az éppen rákellenes terápiában részesülő aktív betegségben szenvedőknél, akiknél az oltás hatékonysága csökkent lehet vagy társulhat nemkívánatos eseményekkel. Ezenkívül nincsenek olyan részletes adatok, amelyek szelektíven kezelnék a vakcina szerepét a COVID-19 elleni védelem kérdésében, a SARS-CoV-2 fertőzés elleni védekezésben (nyálkahártya szinten) és a SARS-CoV-2 átvitel elleni védelemben rákbetegeknél.

A COVID-19 vakcinálás elfogadottsága az Egyesült Államokban a felnőttek körében elérte a 69%-ot, ha egészségügyi szolgáltatójuk javasolná az oltást [13]. A tájékozott beleegyezésnek és a megosztott döntési modellnek a feladata, hogy megvitásra kerüljenek a COVID-19 védőoltás előnyei és kockázatai, és ezzel megelőzzék, hogy az érintett onkológiai betegeknek dönteniük kelljen a rák vagy a COVID fertőzés között.

Megállapítások:

Miközben ismert, hogy további adatokra van szükség a vizsgálatokból vagy adatbázisokból a kockázat / haszon profil finomítása és a rákbetegek alcsoportjainak rangsorolása érdekében,

az anti-SARS-CoV-2 vakcinálásra vonatkozóan négy lépésből álló eljárás javasolt [Evidencia V]:

1. lépés: Vegye figyelembe a rosszindulatú betegség és a terápia fázisát: aktív onkológiai kezelés, krónikus betegség, kezelés utáni állapot illetve túlélés/utánkövetés.
2. lépés: Figyelembe kell venni a fizikai állapotot, valamint a társbetegségeket, mint általános kockázati tényezőket; pontosabban elhízás, diabetes mellitus, magas vérnyomás, légzési, szív- és vesebetegségek.
3. lépés: Vegye figyelembe a vakcinával kapcsolatos kölcsönhatásokat, ami hathat a tumorra és a kezelés hatékonyságára.
4. lépés: Biztosítsa a tájékozott beleegyezést és segítse elő a megosztott döntéshozatalt.

Irodalomjegyzék:

1. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
2. World Health Organization. [WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination](#), 14 September 2020. World Health Organization, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
3. [Evidence to recommendations for COVID-19 vaccines: Evidence framework](#). World Health Organization, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
4. K. Dooling; ACIP COVID-19 Vaccines Work Group. [Phase 1 allocation COVID-19 vaccine: Work Group considerations](#). ACIP COVID-19 Vaccines Work Group, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
5. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). [Preliminary advice on general principles to guide the prioritisation of target populations in a COVID-19 vaccination program in Australia](#). (19th December 2020, date last accessed).
6. Independent report. [JCVI: updated interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination](#). JCI, 2020 (19th December 2020, date last accessed).
7. [Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner](#). HAS, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
8. Conseil supérieur de la santé. [Stratégie de vaccination contre le Covid-19 en Belgique](#). 2020. (19th December 2020, date last accessed).

9. RECOMMANDATIONS générales du CONSEIL SUPERIEUR des MALADIES INFECTIEUSES, concernant la stratégie vaccinale contre la COVID-19. Conseil Superieur Des Maladies Infectieuses, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
10. Nationell plan för vaccination mot covid-19. (19th December 2020, date last accessed).
11. How should access to a COVID-19 vaccine be regulated? POSITION PAPER OF THE JOINT WORKING GROUP OF MEMBERS OF THE STANDING COMMITTEE ON VACCINATION, THE GERMAN ETHICS COUNCIL AND THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES LEOPOLDINA. (19th December 2020, date last accessed).
12. Carreira H, Strongman H, Peppia M, et al. Prevalence of COVID-19-related risk factors and risk of severe influenza outcomes in cancer survivors: A matched cohort study using linked English electronic health records data. Lancet 2020; 29:100656. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100656
13. Reiter PL, Pennell ML, Katz ML. Acceptability of a COVID-19 vaccine among adults in the United States: How many people would get vaccinated? Vaccine 2020; 38:6500–6507.

ESMO evidenciaszintek

I - Legalább egy nagy randomizált, kontrollált vizsgálatból származó evidencia, jó módszertannal vagy jól kivitelezett randomizált vizsgálatok (heterogenitás nélkül) meta-analízise

II - Kisebb randomizált vizsgálatok vagy nagy randomizált vizsgálatok némi torzítás gyanújával (gyengébb módszertani minőség) vagy az ilyen vizsgálatok meta-analízise, igazolt heterogenitással.

III – Előrettekintő kohorsz vizsgálatok

IV - Retrospektív kohorsz vizsgálatok vagy esetsorozati tanulmányok

V - Tanulmányok kontrollcsoport nélkül, esetbemutatók, szakértői vélemények