

COVID-19 elleni vakcináció gyermekkori neuroimmunológiai betegségekben

Kibocsátás dátuma: 2022.02.20.

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 előfordulása megegyezik az egészséges populációban is tapasztalt előfordulási gyakorisággal.**

*Élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása immunszuppresszív és immunrekonstrukciós kezelés alatt ellenjavallt, 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 dózisú szteroid kezelés után a legtöbb ajánlás szerint 3-5 nap elteltével oltható – kivéve élő, gyengített kórokozót tartalmazó vakcinával - a klinikailag 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 alkotórészeivel 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 – 12-18 éves kör között gyermekek számára két mRNS vakcina (**Comirnaty-Pfizer-BioNTech; Covid-19 Vakcina Moderna**), 5-12 éves kor között egy mRNS vakcina (**Comirnaty-Pfizer-BioNTech** (10 microgram/dózis)) forgalomba hozatalát engedélyezte a European Medicines Agency (EMA).

1. EMA által gyermekekben való alkalmazásra engedélyezett vakcinák:

mRNS vakcinák:

Az mRNS vakcina lipidnanoparticulumba 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 mRNSszobahőn 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 12-15 éves korban közel 100%-os, 5-11 éves kor között 90,7%-os a klinikailag evidens súlyos COVID-19 fertőzés ellen, a második dózis utáni 7-14. naptól. A közölt klinikai tanulmányban az oltást jól tolerálták, oltással kapcsolatos halálozás nem volt

Az alkalmazási előírás itt elérhető:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_hu.pdf

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

Két injekcióból áll, 28 nap különbséggel beadva. Mélyfagyasztott (-20 fok) tárolást igényel. Hatékonysága közel 100%-os a klinikailag evidens súlyos COVID-19 fertőzés ellen a második dózis utáni 7-14. naptól (12-18 év között 2139 résztvevő).

Bár hazánkban is engedélyezett 12 éves kor felett, a nemzetközi ajánlásokkal egyetértésben használata a 18 éves kor feletti korosztályban preferált

Az alkalmazási előírat itt elérhető:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_hu.pdf

A COVID-19 elleni védőoltás 5 évesnél idősebbek számára ajánlott, függetlenül attól, hogy a kórelőzményében tünetmentes vagy tünetes SARS-CoV-2 fertőzés szerepel-e, **teljes oltási sorra van szükség**. A jelenlegi bizonyítékok azt mutatják, hogy a fertőzés után is erős immunválasz alakul ki az oltásra, de egyelőre pontosan nem tisztázott, hogy a fertőzés óta eltelt idő befolyásolja-e és hogyan az oltásra adott immunválaszt.

A jelen ajánlások szerint akután zajló COVID-19 betegség esetén az oltást el kell halasztani legalább addig, amíg az akut betegségből a páciens felépül. A betegség lezajlását követően az oltás megadható.

A felnőttektől és serdülőktől származó növekvő epidemiológiai bizonyítékok azt jelzik, hogy a fertőzést követő vakcinálás tovább növeli a későbbi fertőzésekkel szembeni védelmet. **Az akut SARS-CoV-2 fertőzés kimutatására szolgáló vírusvizsgálat vagy a korábbi fertőzés kimutatására szolgáló szerológiai vizsgálat nem javasolt az oltással kapcsolatos döntéshozatalhoz.**

Az antitest-vizsgálat jelenleg nem javasolt egy be nem oltott személy oltásának szükségességének megítélésére vagy a COVID-19 elleni oltást követően a SARS-CoV-2 elleni immunitás felmérésére. A jelenleg engedélyezett SARS-CoV-2 antitesttesztek változó teljesítményjellemzőkkel és korlátokkal rendelkeznek. Ezenkívül nem ismert a védelem mértéke és szerológiai eredmények közötti pontos összefüggés, továbbá az antitest-teszt nem értékeli a sejtes immunválaszt. **Nem rendelkezünk olyan paraméterrel, ami a védettséggel egyenértékű.**

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 kezeléseken 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 COVID-19 vakcinák neuroimmunológiai betegségben nem ellenjavalltak és feltehetően biztonságosan alkalmazhatók.

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.

Extra dózis COVID-19 vakcina adása

Világszerte végzett vizsgálatok alapján EMA 2021. októberben kiadott ajánlása szerint az alapoltási sorozat után ismétlődő oltásra van szükség. A Comirnaty ismétlődő dózisa megemeli az antitest-szintet, ha a 2. dózis után 3-6 hónappal adják be.

Megfelelő tudományos bizonyítékok alapján Magyarországon is szükség van a 3. (emlékeztető – booster) oltásra SARS-CoV2 vírusvariánsok okozta súlyos COVID-19 megbetegedés ellen a 12 évesnél idősebb korosztályban.

Az ACIP (AdvisoryCommitteeonImmunizationPractices) 2021. augusztusi konszenzus ajánlása szerint minden immunszuppresszív és immunmoduláns kezelés alatt álló beteg esetében javasolt kiegészítő dózis *mRNS oltás* adása legalább 28 nappal a COVID-19 oltás 2. adagja után.

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 növelheti a védettséget a súlyos fertőzéssel szemben.

A Nemzeti Népegészségügyi Központ szakmai ajánlása szerint az immunszuppresszív vagy immunmoduláló kezelésben részesülő betegeknek 3. *alapoltás* javasolt. A kiegészítő alapimmunizáció (sorrendben 3. oltás) dózisát a második adag beadása után 28-56 nappal javasolt alkalmazni. A kiegészítő alapimmunizáció (3. oltás) után az érintetteket az általános ajánlások értelmében emlékeztető (booster) vakcinában javasolt részesíteni (körükben ez a 4. oltás). 3-5 hónappal a 3. oltás után

Azoknak az SM-es 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 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).

A 3. alapoltás beadása javasolt akkor is, ha a beteg a vakcinációt megelőzően nagy dózisu kortikoszteroid kezelésben részesült.

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 (felnőtt) 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 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 (felnőtt adatok).

A vakcinára adott specifikus **humorális immunválasz** a SARS-CoV-2 tüskefehérje receptorkötődoménja elleni antitestek (anti-SARS-CoV-2 tüskefehérjére immunglobulinok) mérésével vizsgálható. Az ocrelizumab, rituximab, fingolimod, és siponimod kezelés alatt álló betegeknek szignifikánsan csökkent a posztvakcinációsreceptorkötődomén-ellenes ellenanyagszintjük a nem

kezelt betegekkel összehasonlításban; a betegek kis hányadában alakult csak ki szeropozitivitás. A glatiramer-acetát, béta-interferon, teriflunomid, dimetil-fumarát, natalizumab, alemtuzumab, kladribin kezelés alatt álló betegek posztvakcinációsreceptorkötődomén-ellenes ellenanyagszintjei nem különböztek a nem kezelt betegek, illetve az egészséges egyének posztvakcinációs ellenanyagszintjétől.

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 immunsuppresszív kezelés alatt álló SM-es beteg esetében legalább részleges védelem várható a COVID-19 fertőzéssel szemben.

Csökkent humorálisvakcinációs 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 lökéskészítést 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 ≥ 4 héttel | időzítést nem igényel |
| kladribin | a kezelés indítása a 2. oltás beadása után ≥ 4 héttel | a vakcináció az utolsó dózist követően bármikor elvégezhető, javasolt ≥ 4 héttel; a következő kladribin-dózis beadása a 2. COVID vakcina után ≥ 4 héttel |
| okrelizumab, rituximab | a kezelés indítása a 2. oltás beadása után ≥ 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 ≤4 hétig |
| ofatumumab | a kezelés indítása a 2. oltás beadása után ≥4 héttel | vakcináció 4 héttel a beadott dózist követően, újratekzés 4 héttel (dózis kihagyással) a 2. COVID oltást követően |
| alemtuzumab | a kezelés indítása a 2. oltás beadása után ≥4 héttel | az utolsó alemtuzumab dózist követően a vakcináció a brit és a kanadai ajánlás szerint ≥3 hónappal, USA ajánlás szerint 6 hónappal indítható; a következő alemtuzumab-dózis a kanadai ajánlás szerint a 2. COVID vakcina után ≥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 ε4 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 ε4 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 ε4 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. dózisának) beadása után \approx 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 annál magasabbak voltak a posztvakcinációs ellenanyagszintek minél hosszabb idő telt el az utolsó infúzió beadása és a vakcináció időpontja között, továbbá még szorosabb összefüggést mutatkozott a magasabb posztvakcinációs ellenanyagszint és az előrehaladottabb B sejtrekonstrukció (azaz magasabb keringő CD19+ B sejtszám) között.
- 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 \approx 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 \approx 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 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.

NeuromyelitisOptica 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 kezelések esetén 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. A 3. *alapoltás* beadásajavasolt a vakcinációt megelőzően nagy dózisú kortikoszteroid-kezelésben, és a kisebb dózisú, hosszú idejű szteroid kezelésben részesülő betegeknek.

Azatioprin, mikofenolát-mofetil kezelés esetén hatékony immunizáció elvileg lehetséges, de számítani kell csökkent védőhatásra. A 3. *alapoltás* beadása javasolt a vakcinációt megelőző 3 hónapon belül a >3 mg/kg/nap azatioprin, 1 g/nap micofenolat-mofetil kezelésben részesülő betegeknek, illetve a tartós kezelés alacsonyabb dózis esetén is (kumulatív dózis)

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. Rituximab, inebilizumab kezelés esetén javasolt a 3. *alapoltás* beadása.

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-pandemia idején és a vakcináció szempontjából is szerencsésebbnek tűnik, mint a B-sejt gátló terápiáké, mert kevésbé immunszuppresszív; 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. Satralizumab kezelés esetén javasolt a 3. *alapoltás* beadása.

A kiegészítő alapimmunizáció (3. oltás) után az érintetteket az általános ajánlások értelmében emlékeztető (booster) vakcinában javasolt részesíteni (körükben ez a 4. oltás).

Eculizumab- complement (C5) gátló monoclonalis ellenanyag, kéthetenkénti intravénás infúzió formájában adagolt kezelés, mely FDA és EMA engedéllyel rendelkezik. Az eculizumab-kezelt betegeknél 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). Alkalmazása esetén egyéb oltások is szükségesek pl:MenACWY és MenB

Myastheniagravis (MG)

Generalizált myastheniagravisban 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 myastheniagravis 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 myastheniagravis 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.

A 3. *alapoltás* beadása javasolt a vakcinációt megelőzően nagy dózisú kortikoszteroid-kezelésben, és a kisebb dózisú, hosszú idejű szteroid kezelésben részesülő betegeknél.

Azatioprint, mikofenoláte-mofetil, ciklosporin 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, annak szellemében, hogy a kisebb fokú védettség is hasznosabb a teljes védetlenségnél. Kiemelten fontos a védőoltás ellenére a megelőzés szabályainak a betartása (maszk, távolságtartás, kézhigiéne), valamint a fészek védelem – a beteg környezetében élők vakcinációja.

A 3. *alapoltás* beadása javasolt a vakcinációt megelőző 3 hónapon belül a >20 mg/hét metotrexat, >3 mg/kg/nap azatioprin, 1 g/nap micofenolat-mofetil kezelésben részesülő betegeknél, továbbá a rituximab, ciklosporin kezelés alatt álló betegeknél.

<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>

A kiegészítő alapimmunizáció (3. oltás) után az érintetteket az általános ajánlások értelmében emlékeztető (booster) vakcinában javasolt részesíteni (körükben ez a 4. oltás).

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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab954>

Myastheniásrelapszus 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. Relapszusban lévő beteg olthatósága erősen kérdéses. A környezet oltásával és egyéb intervenciók alkalmazásával védhetők a fertőzéssel szemben.

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

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 mRNSvakcina 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.

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 betegtársaságotól is.

A javaslat a MANIT elnöksége és dr. Kulcsár Andrea oltás szakértő által 2021 októberében készített 2022. januárban felújított javaslat alapján készült. Gyermekgyógyászati szempontok alapján átdolgozta az MGYNT vezetősége.