



Chronické ochorenia a očkovanie mRNA vakcínou proti Covid-19 *Stanovisko odbornej spoločnosti*

Úvod

- Pacienti s chronickými (imunitne aj neimunitne podmienenými) chorobami predstavujú **špeciálnu skupinu vo vzťahu k akémukoľvek očkovaniu**, a preto si vyžadujú **vysoko individuálny prístup** s prísnyim vyhodnotením **pomeru benefitu a rizika**.
- Špecifickú situáciu vyhodnocujeme jednak **z pohľadu rizika skorých aj neskorých vedľajších príhod po očkovaní** ale aj **z pohľadu rizika nedosiahnutia dostatočnej postvákcináčnej imunitnej ochrany**. Skúsenosti s inými typmi vakcín ukázali, že očkovanie obvykle zabezpečí aspoň čiastočnú ochranu aj u pacientov užívajúcich imunosupresívnu, prípadne inú imunointervenčnú liečbu. V prípade prichádzajúcich vakcín proti Covid-19 sú tieto údaje zatiaľ limitované.
- Do úvahy treba brať predovšetkým typ ochorenia, jeho stupeň závažnosti, dosiahnutú klinickú kompenzáciu a kontrolu. Významnú úlohu majú pridružené ochorenia (napr. zo strany kardiovaskulárneho systému) ako aj ich liečba, ktorá môže modifikovať postvákcináčnú odpoveď.
- Pacienti trpiaci na chronické choroby majú vo všeobecnosti vyššie riziko rôznych infekčných komplikácií, vrátane Covid-19. Medzi najrizikovejšie ochorenia patrí hypertenzia, diabetes mellitus, chronická ischemická choroba srdca, spomedzi respiračných ochorení chronická obštrukčná choroba pľúc. **Alergici a astmatici majú podľa dostupných štúdií len mierne zvýšené riziko komplikovanejšieho priebehu Covid-19**, ale vo všeobecnosti sa astma nejaví byť zásadným rizikovým faktorom pre získanie ochorenia Covid-19.

Základné princípy očkovania pacientov s chronickými chorobami

- Pacienta očkujeme **počas stabilnej fázy ochorenia**, pri dobrej klinickej kompenzácii.
- **Neočkujeme počas akútnej exacerbácie** základného ochorenia, ev. krátko po nej (v závislosti od typu ochorenia od 2 – 6 týždňov po exacerbácii).
- Pacienta po očkovaní treba **sledovať cca 30 minút**.
- Keďže mRNA vakcína je neživá vakcína (**Príloha 1**), nemá zásadné obmedzenia ani kontraindikácie pre očkovanie chronicky chorých pacientov s imunointervenčnou liečbou alebo bez nej.
- Chronická imunosupresívna liečba môže skôr viesť k zníženej účinnosti očkovania ako k jeho nežiaducim účinkom.

- **Pred aplikáciou mRNA vakcín nie je indikované vyšetovanie imunologických laboratórnych parametrov** (napr. subpopulácií lymfocytov v periférnej krvi).
- Vzhľadom na nedostatok informácií ohľadom súbežného podávania vakcíny proti Covid-19 a iných vakcín (napr. vakcíny proti pneumokokom alebo chrípke), je **vhodné dodržať odstup 14 dní od podania inej vakcíny** za účelom odlišenia prípadných vedľajších príhod.

Alergické choroby a antialergická liečba

- **Alergické choroby** vrátane bronchiálnej astmy sa v súčasnosti nejavia byť zásadným rizikovým faktorom pre získanie a priebeh Covid-19. Pacienti s bronchiálnou astmou môžu mať komplikovanejší priebeh Covid-19.
- Pacienti s rôznymi formami alergických ochorení **nie sú všeobecne kontraindikovaní pre očkovanie mRNA vakcínou**. Očkujeme v **stabilnom štádiu ochorenia**, nie počas exacerbácie (napr. astmy, ekzému). V prípade nutnosti odkladu očkovania pre exacerbáciu sa následne načasuje očkovanie individuálne, obvykle 2 týždne po exacerbácii alergického ochorenia.
- **Kontraindikáciou pre očkovanie vakcínou COMIRNATY® je závažná forma alergie – anafylaxia - na ktorúkoľvek zložku vakcíny** – vakcína obsahuje lipidové zložky (ALC-0315, ALC-0159, fosfocholínový lipid a cholesterol), anorganické zlúčeniny (chlorid draselný a iné), sacharózu a vodu na inj. Súčasťou ALC-0159 je **polyetylén glykol (PEG)**. V ostatných rokoch sa v literatúre objavujú ojedinelé zmienky o tomto alergéne. Aktuálne sa považuje za veľmi zriedkavú príčinu závažných alergických reakcií po niektorých depotných liečivách prípadne kozmetických prípravkoch.
- Vakcína **neobsahuje klasické zložky potravín, antibiotiká, latex či iné biologické zložky**, pretože je vyrobená bezbunkovou technológiou tzv. *in vitro* transkripciou.
- Pred očkovaním **nie je indikovaná farmakologická antialergická príprava/premedikácia**. Pacient pokračuje v užívaní svojej chronickej antialergickej liečby.
- Pacient pokračuje v **sublingválnej alergénovej imunoterapii** bez obmedzení aj počas očkovania proti Covid-19. Pri udržiavacej fáze **subkutánnej imunoterapie depotnými prípravkami** sa vo všeobecnosti odporúčané dodržať 7-dňový interval pred a po očkovaní. Pri **SCIT s alergoidmi** je potrebné dodržať dl'a SPC interval 2 týždne pred a 2 týždne po očkovaní. Vakcína proti Covid-19 a subkutánna imunoterapia sa nemajú aplikovať do rovnakej oblasti spádových lymfatických uzlín.
- Pri anamnéze anafylaktických reakcií na iné alergény ako obsahuje vakcína, pacient môže byť očkovaný, ale následne je nevyhnutná observácia aspoň 30 minút a priestor realizácie očkovania má byť zabezpečený pre zvládnutie prípadnej alergickej reakcie.
- Za pacientov so zvýšeným rizikom anafylaxie sa považujú pacienti s multialergénovou senzibilizáciou na anafylaktogénne alergény (komponenty) živočíšneho a rastlinného pôvodu a pacienti s anamnézou prekonanej systémovej alergickej reakcie. U týchto pacientov je 30 minútová observácia nutná.

- Anafylaktické reakcie po očkovaní sú vo všeobecnosti zriedkavé. Ak pacient zareaguje anafylakticky na prvú dávku mRNA vakcíny, následne je kontraindikované podanie druhej dávky.

Autoimunitné choroby a imunointervenčná liečba

- Pacienti liečení imunosupresívnou liečbou a trpiaci na rôzne formy autoimunitných ochorení majú mierne zvýšené riziko komplikovaného priebehu ochorenia Covid-19.
- Užívanie biologickej liečby má variabilný efekt na riziko ako aj priebeh Covid-19, viaceré molekuly môžu dokonca znížiť riziko komplikovaného priebehu ochorenia Covid-19. **Biologická liečba v rukách imunoalergológa** (liečba ťažkej bronchiálnej astmy a chronickej spontánnej urtikárie) **nepredstavuje riziko pre Covid-19 a ani kontraindikáciu pre očkovanie mRNA vakcínou.**
- Pacienti s rôznymi formami autoimunitných ochorení **nepredstavujú všeobecnú kontraindikáciu pre očkovanie mRNA vakcínou.**
- Očkujeme počas stabilnej fázy ochorenia, nie pri dekompenzácii.
- Pri trombocytopénii považujeme hodnotu trombocytov nad $50 \cdot 10^9/l$ za bezpečnú pre i.m. injekciu.
- Užívanie kortikoterapie a imunosupresívnej liečby v závislosti od dávky (v prípade kortikoidov nie iba absolútnej, ale najmä kumulatívnej) má potenciál znížiť postvákinačnú odpoveď. Nezaznamenal sa vyšší výskyt nežiaducich účinkov.
- Ak pacient užíva biologickú liečbu aplikovanú parenterálne, štandardne je vhodné dodržať interval aspoň 7 dní pred a po očkovaní za účelom rozlíšenia prípadných vedľajších reakcií.
- **Pacienti s demyelinizačnými ochoreniami CNS** (napr. sclerosis multiplex) nemajú vo všeobecnosti vyššie riziko získania Covid-19 v porovnaní s bežnou populáciou, hoci niektoré progresívne formy týchto ochorení a niektoré formy DMT liečby môžu toto riziko zvyšovať. Navyše tak ako po každej infekcii, Covid-19 môže zhoršiť priebeh základného ochorenia. Na základe medzinárodných odporúčaní **predstavujú aj títo pacienti zraniteľnú časť populácie** a má byť u nich zvažované očkovanie proti Covid-19. Očkujeme pacientov v stabilnom štádiu ochorenia. V prípade relapsu sclerosis multiplex sa očkovať odporúča najskôr o 4 – 6 týždňov po skončení relapsu. Pacienti s Guillain-Barrého syndrómom alebo parézou n. facialis v anamnéze môžu byť tiež očkovaní mRNA vakcínou proti ochoreniu Covid-19. U každého postupujeme vysoko individuálne v kontexte charakteristík základného ochorenia ako aj druhu aplikovanej DMT liečby.
- Ak pacient nemôže byť očkovaný alebo má neistú postvákinačnú ochranu, možno zvoliť tzv. **cocoon stratégiu – očkovať blízke osoby** (napr. v domácnosti).

Pacienti s imunodeficienciami

- Keďže prvé vakcíny proti Covid-19 sú neživé, **nie sú kontraindikované pre pacientov s vrodenými aj získanými imunodeficienciami.** Otáznou môže byť stupeň

dosiahnutej ochrany v kontexte konkrétnej poruchy imunity a jej závažnosti. Kľúčovým je aspoň parciálne zachovanie špecifickej bunkovej imunitnej odpovede.

- Pacientov **očkujeme mimo akútnej febrilnej infekcie či destabilizácie prejavov imunodysregulácie** (napr. autoimunitné prejavy, intersticiálny pľúcny proces a pod.).
- Aj v prípade týchto pacientov je vhodné využiť tzv. cocoon stratégiu – očkovanie blízkych osôb.
- V prípade živých vakcín (napr. vektorové vakcíny), ktoré prídu na trh v budúcnosti, budú existovať reálne obmedzenia a kontraindikácie pre vybrané skupiny pacientov s imunodeficienciami.
- Ak pacient užíva **parenterálnu imunointervenčnú liečbu** (napr. imunomodulancia, imunoglobulíny a pod.), štandardne je vhodné dodržať **interval ich podania v odstupe aspoň 7 dní pred a po očkovaní** za účelom rozlíšenia prípadných vedľajších reakcií.
- Keďže mRNA vakcíny indukujú aj špecifickú celulórnú odpoveď, je pravdepodobnosť aspoň čiastočnej účinnosti u pacientov s protilátkovými imunodeficienciami. Akokoľvek, klinické dáta pre túto skupinu pacientov sú zatiaľ limitované.

Záver

- Pacienti s rôznymi chronickými imunitne podmienenými ochoreniami predstavujú špecifickú skupinu vo vzťahu k aplikácii akejkoľvek vakcíny, vrátane mRNA vakcín proti Covid-19.
- Pri realizácii očkovania proti Covid-19 mRNA vakcínou v tejto skupine pacientov postupujeme vysoko individualizovane s vyhodnotením pomeru benefitu a rizík.
- Očkujeme počas stabilnej fázy ochorenia pri uspokojivej klinickej kompenzácii.
- Pacienti s rôznymi chronickými imunitne podmienenými ochoreniami majú vyššie riziko ochorenia Covid-19 a jeho komplikovaného priebehu, hoci ako rizikovejšie sa javia byť najmä kardiovaskulárne a metabolické ochorenia.
- Jedinou univerzálnou kontraindikáciou pre očkovanie mRNA vakcínami je anafylaxia na ktorúkoľvek zložku vakcíny prípadne anafylaxia po prvej dávke mRNA vakcíny.
- Naďalej prebieha zber dát o účinnosti a bezpečnosti z klinických skúšaní ako aj z reálnej praxe, čo môže priebežne modifikovať niektoré stanoviská.

Výbor Slovenskej spoločnosti alergológie a klinickej imunológie SLS:

prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., FAAAAI – prezident SSAKI

m.prof. MUDr. Peter Pružinec, CSc. – vedecký sekretár SSAKI, hlavný odborník MZ SR

MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH – externý konzultant SSAKI

doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc. – člen výboru SSAKI

MUDr. Ivan Hlinka – člen výboru SSAKI

MUDr. Luděk Hochmuth – člen výboru SSAKI

m.prof. MUDr. Martin Hrubisko, PhD. – člen výboru SSAKI

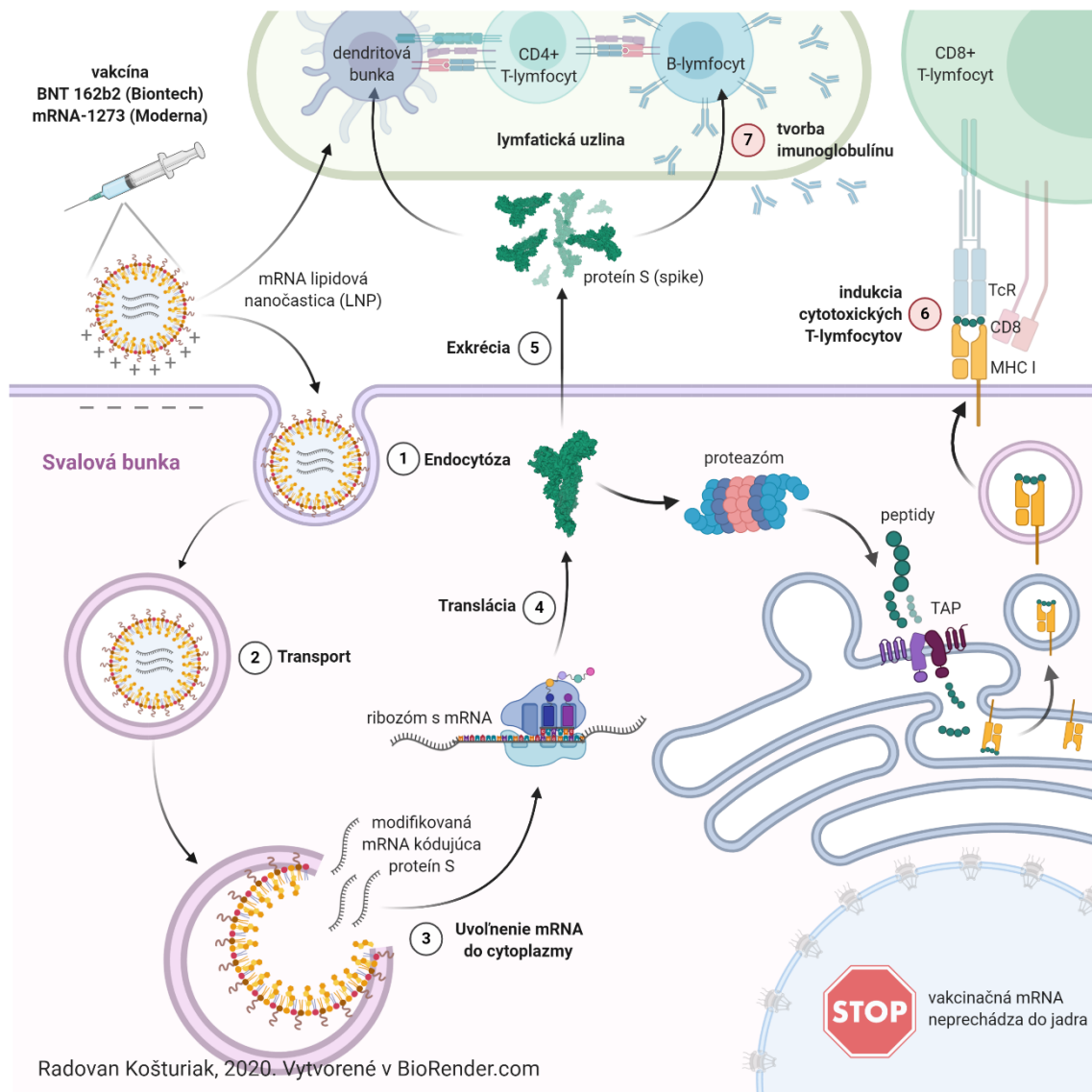
MUDr. Klára Kossárová – členka výboru SSAKI

MUDr. Radovan Košturiak, PhD. – člen výboru SSAKI
MUDr. Eva Lapšanská, PhD. – členka výboru SSAKI
MUDr. Jela Petrisková, PhD. – členka výboru SSAKI
MUDr. Mária Schvalbová – členka výboru SSAKI
MUDr. Svetlana Hadvabová – členka dozornej rady SSAKI
MUDr. Ján Mikler, PhD. – člen dozornej rady SSAKI
MUDr. Alena Smiešková – členka dozornej rady SSAKI

Literatúra:

- Bezzio C. et al. Biologic therapies may reduce the risk of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:e107-109.
- Cabanillas B. et al. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of polyethylene glycol? *Allergy* 2020 [in press].
- Chaudhry F. et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients and risk factors for severe infection. *J Neurol Sci* 2020;418:117147.
- Damiani G. et al. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: real-life data from a large cohort during redzone declaration. *Dermatol Ther* 2020;e13475.
- Fougousse AC. et al. Systemic or biologic treatment in psoriasis patients does not increase the risk of a severe form of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 [in press].
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html>
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-releases-vaccination-rollout-strategies-eueea>
- Jeseňák M., Urbančíková I., et al. Očkovanie v špeciálnych situáciách. Praha: Mladá Fronta a.s., 2019, 2: rozšírené a prepracované vydanie, 480 ss.
- Jeyanathan M. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20:615-632.
- Kaur SP. et al. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res* 2020;288:198114.
- Laroni A. et al. COVID-19 in patients with multiple sclerosis undergoing disease-modifying treatments. *Mult Scler J* 2020 [in press].
- Lee SC. et al. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Nature Sci Rep* 2020;10:21805.
- Lunn MP. et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let's not leap to associations. *Brain* 2020 [in press].
- Macaluso FS. et al. Could patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulator or biologics be at lower risk for severe forms of COVID-19? *Gastroenterology* 2020 [in press].
- Morais-Almeida M., Bousquet J. COVID-19 and asthma: to have or not to have T2 inflammation makes a difference. *Pulmonol* 2020;26:261-263.
- Polack FP. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020.
- Riva A. et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: a Delphi consensus statement. *Mult Scler J* 2020 [in press].
- Wylon K. et al. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:67.
- Zheng C. et al. Multiple sclerosis disease-modifying therapy and the COVID-19 pandemic: implications on the risk of infection and future vaccination. *CNS Drugs* 2020 [in press].

Príloha 1: Stručný mechanizmus účinku mRNA vakcín proti ochoreniu Covid-19.



- Princípom vakcíny je malá molekula modifikovanej mRNA (mediátorová, *messenger* RNA) vo vnútri lipidovej nanočastice (LNP). Molekula mRNA obsahuje úsek, ktorý kóduje proteín S (*spike*) v uzavretej konformácii. Kladný povrchový náboj častice a zloženie lipidov umožňuje prechod mRNA do cytoplazmy svalových buniek v mieste aplikácie a fagocytov (krok 1, 2 a 3).
- Na ribozómoch v cytoplazme buniek dochádza k prepisu poradia nukleotidov z kódujúcej oblasti mRNA do poradia aminokyselín vznikajúcej bielkoviny – v našom prípade proteínu S (krok 4).
- Proteín S je povrchový proteín vírusu SARS-CoV-2, ktorý zabezpečuje prichytenie vírusu na bunky v začiatkoch infekcie. Indukcia imunitnej odpovede proti tomuto proteínu je kľúčová pre úspešné zvládnutie infekcie a neutralizáciu vírusu.
- Po zaočkovaní je intaktný proteín S v uzavretej konformácii produkovaný do extracelulárneho priestoru, odkiaľ sa lymfou resp. fagocytmi dostáva do regionálnych lymfatických uzlín.
- Okrem produkcie intaktného proteínu, exprimujú myocyty na svojom povrchu aj antigénové peptidy, ktoré vznikli rozštiepením proteínu S v proteazóme. Peptidy sú

prezentované v žliabkoch molekúl hlavného histokompatibilného komplexu I. triedy (MHC I) a sú rozpoznávané cytotoxickými $CD8^+$ T-lymfocytmi.

- V regionálnych lymfatických uzlinách prezentujú dendritové bunky fragmenty proteínu S prostredníctvom molekúl hlavného histokompatibilného komplexu II (MHC II) folikulovým pomocným $CD4^+$ T-lymfocytom. Aktivované $CD4^+$ T-lymfocyty poskytujú „pomocné“ signály B-lymfocytom (ide o tzv. T-dependentný antigén), ktoré špecificky rozpoznávajú natívnu formu proteínu S. To vedie k aktivácii a diferenciacii klonov, ktoré produkujú špecifické protilátky proti proteínu S.
- Natívna mRNA je extrémne citlivá na degradáciu endonukleázami. Jej životnosť je iba niekoľko desiatok hodín až dní. Modifikovaná mRNA z vakcíny má o niečo dlhšiu životnosť (približne týždeň), potom tiež dochádza k jej fyziologickej degradácii a úplnému zastaveniu tvorby proteínu S.
- mRNA v žiadnom prípade neprechádza do jadra bunky a ani sa neintegruje do jadrovej DNA.
- Imunitná odpoveď po aplikácii mRNA vakcín je komplexná a pozostáva jednak z tvorby špecifických protilátok, rozvoju špecifickej bunkovej imunity ($CD4^+$ aj $CD8^+$) ako aj špecifického cytokínového spektra (interferóny).