

Bydgoszcz, 06.02.2021 r.

**Stanowisko konsultantów w dziedzinie immunologii klinicznej  
i Komitetu Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN\***

**w sprawie szczepień ochronnych przeciwko COVID-19 u chorych z *pierwotnymi niedoborami odporności (PNO)*, z uwzględnieniem rodzaju i głębokości zaburzeń immunologicznych oraz ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19**

- I. Pacjenci z PNO jako grupa ryzyka wystąpienia ciężkiego przebiegu COVID-19
  1. Zgodnie z aktualnym stanowiskiem Centers for Disease Control and Prevention (CDC) z dnia 29-12-2020 oraz European Society for Immunodeficiencies (ESID) pacjenci z PNO mogą stanowić grupę o większym ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19. Wszyscy zgodnie podkreślają, że jest zbyt mało danych, aby obecnie można było we wszystkich typach PNO ryzyko to określić.
  2. Ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 zależy od wieku pacjenta – jest wyższe u osób dorosłych niż u dzieci, wzrasta wraz z wiekiem, podobnie jak w populacji ogólnej.
  3. Przebieg kliniczny COVID-19 jest różny i zależy od typu PNO:
    - a) większe ryzyko ciężkiego przebiegu występuje w złożonych niedoborach odporności, ciężkich humoralnych niedoborach odporności (pospolitym zmiennym niedoborze odporności - CVID, nieco mniejsze w agammaglobulinemii, np. sprzężonej z chromosomem X - XLA)
    - b) poważny przebieg z ciężkim zapaleniem płuc i dużym ryzykiem zgonu udokumentowano u chorych z upośledzoną regulacją wytwarzania interferonów typu I, zmniejszoną jego produkcją lub upośledzoną funkcją; taka sytuacja dotyczy osób z defektem TLR3, MDA5 lub drogi IRF7, a także pacjentów z rozpoznany zespół APS1/APECED oraz defektach IFNAR1, IFNAR2, STAT1, STAT2 oraz drogi zależnej od IRF9
    - c) obecnie nie ma doniesień o poważnym przebiegu COVID-19 u pacjentów z łagodnym niedoborem odporności humoralnej, takich jak np. izolowany niedobór IgA, IgM, podklas IgG, a także niedoborach układu dopełniacza
    - d) obecnie nie ma doniesień, aby przebieg zakażenia SARS-CoV-2 był poważny u pacjentów z defektem odporności dotyczącym komórek fagocytarnych, w tym u chorych z neutropeniami lub przewlekłą chorobą ziarniniakową, a także w chorobach autozapalnych oraz u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczyń ruchowym
    - e) ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 jest wyższe u chorych z PNO i współistniejącymi chorobami, np. autoimmunizacyjnymi, nowotworowymi, przewlekłym stanem zapalnym różnych narządów, np. płuc, nerek, wątroby, serca, struktur układu nerwowego
    - f) pediatryczny, wieloukładowy zespół zapalny skojarzony czasowo z SARS CoV-2 (PIMS-TS) nie jest obecnie wiązany z żadnym wrodzonym defektem odporności, jednak jest zbyt mało danych, aby wykluczyć taką możliwość

Celem określenia indywidualnego ryzyka wystąpienia ciężkiej postaci COVID-19 należy uwzględnić wszystkie wymienione powyżej czynniki. Ryzyko to powinien zdefiniować lekarz immunolog,

opiekujący się chorym.

- II. Szczepionki przeciwko COVID-19 u chorych z PNO
  1. Spośród szczepionek, które są w trakcie badań klinicznych lub rejestracji dopuszczających do ich szerokiego zastosowania w Stanach Zjednoczonych (Food and Drug Administration; FDA) i Europie (European Medicines Agency; EMA) nie wszystkie będzie można zastosować u chorych z PNO. U wielu z nich będą przeciwwskazane żywe szczepionki przeciwko COVID-19.
  2. Obecnie w Polsce dostępne są:
    - a) szczepionki oparte na technologii m-RNA (Pfizer-BioNTech -Comirnaty; Moderna); ich skuteczność oceniana jest na 94-95%; nie są to szczepionki żywe, a więc nie istnieje ryzyko wywołania przez nie zakażenia SARS-CoV-2
    - b) szczepionka wektorowa Oxford–AstraZeneca; zawiera ona adenowirus, pełniący rolę „transportera” fragmentu materiału genetycznego, na bazie którego wyprodukowane zostanie białko kolca wirusa SARS CoV-2 i to ono będzie wyzwalalo odpowiedź immunologiczną; adenowirus jest żywy, ale tak zmieniony genetycznie, że nie może się namnażać w organizmie człowieka i po wykonaniu zadania ulega zniszczeniu; ten rodzaj szczepionek jest także bezpieczny dla chorych z PNO; jej skuteczność ocenia się obecnie na 60% - 80%
- III. Odpowiedź na szczepienie pacjentów z PNO
  1. Odpowiedź na szczepienie zależy od rodzaju PNO, sposobu jego leczenia, a także występowania chorób towarzyszących PNO i ich terapii. Generalnie zakłada się, że u **większości chorych z PNO odpowiedź poszczepienna może być słabsza, bądź nieefektywna. Oznacza to, że przyjęcie 2 dawek szczepionki (taki schemat obowiązuje w odniesieniu do preparatów obecnie stosowanych w Polsce) nie zwalnia chorych z zachowania ostrożności przed zakażeniem.**
  2. Nie ma do tej pory badań, które pozwoliłyby jednoznacznie ocenić skuteczność szczepień u chorych z PNO w ogóle, a tym bardziej w poszczególnych typach pierwotnych niedoborów odporności. Można jednak założyć, że odpowiedź poszczepienna będzie podobna, jak w przypadku szczepień przeciwko grypie.
  3. Nie należy spodziewać się żadnej odpowiedzi u chorych z ciężkim złożonym niedoborem odporności przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych – dotyczy to niemowląt i małych dzieci - i tych osób nie należy szczepić (jeśli będzie już dostępna szczepionka dla tej grupy wiekowej). W złożonych niedoborach odporności, często skojarzonych z zespołami chorobowymi (np. zespół DiGeorge’a, zespół Nijmegen, zespół ataksja – teleangiektazje) sytuacja może być bardzo różna. Lekarz immunolog musi ocenić odporność komórkową i jeśli wyniki wskazują, że jest szansa na odpowiedź poszczepienną, należy tych pacjentów kwalifikować do szczepień. Gdy nie ma możliwości pełnej oceny układu odporności należy również tych pacjentów szczepić, gdyż szczepionka jest bezpieczna, a może okazać się skuteczna.
  4. Pacjenci z defektami odporności humoralnej powinni być kwalifikowani do szczepień przeciwko COVID-19. Przy czym chorzy z łagodnymi niedoborami, np. izolowanym niedoborem IgA, niedoborem IgM mają szansę na lepszą odpowiedź poszczepienną w zakresie wytworzenia przeciwciał uodporniających. Większość chorych z CVID i wszyscy z XLA nie odpowiedzą produkcją przeciwciał odpornościowych, ale mają szansę wytworzyć odporność komórkową. Nie ma jednak danych na poparcie tych założeń. Takie badania dopiero będą się dopiero pojawiać.
  5. Pacjenci z niedoborami układu dopełniacza oraz zaburzeniami dotyczącymi komórek układu fagocytarnego (np. neutropenie, przewlekła choroba ziarniniakowa) mają dużą

szansę na pełną odpowiedź poszczepienną i należy ich kwalifikować do szczepień.

6. Pacjenci z defektami odporności wrodzonej, np. z zaburzeniami dotyczącymi funkcji lub produkcji interferonów klasy I, a także wytwarzający przeciwciała przeciwko wspomnianym interferonom mają dużą szansę na dobrą odpowiedź poszczepienną i należy ich jak najszybciej kwalifikować do szczepień.
  7. Pacjenci z fenokopiami pierwotnych niedoborów odporności, wytwarzający przeciwciała przeciwko cytokinom, prawdopodobnie wytworzą ochronne miano przeciwciał i należy ich jak najszybciej szczepić.
  8. Szczególną i liczną grupę chorych stanowią pacjenci z PNO u których stosowane jest leczenie immunosupresyjne i/lub biologiczne (np. w chorobach autozapalnych i autoimmunizacyjnych współistniejących z PNO). Mimo ryzyka braku lub niepełnej odpowiedzi na szczepienie, zgodnie ze wskazaniami producentów szczepionek, zaleceniami m. innymi ESID oraz Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, szczepienie przeciw COVID-19 jest zalecane, natomiast efektywność szczepionki będzie zależec od dawki leku obniżającego funkcje układu odpornościowego.
  9. **Ponieważ z racji niedoboru odporności szansa na odpowiedź poszczepienną po zastosowaniu szczepionki przeciwko COVID-19 będzie u wielu pacjentów prawdopodobnie mniejsza, zasadne wydaje się zastosowanie szczepionek o najwyższej skuteczności, obserwowanej w badanych populacjach, zatem raczej należy rekomendować szczepionki, które osiągnęły skuteczność u ponad 90% badanych, aniżeli te, zapewniające ochronę 60-80% badanych.** Wydaje się, że lepszym wyborem u chorych z PNO będzie zastosowanie szczepionek m-RNA firmy Pfizer-BioNTech i Moderna , aniżeli wektorowej Oxford-AstraZeneca. W szczepieniach otoczenia pacjenta można rozważyć także użycie szczepionki Oxford-AstraZeneca, jeśli dostęp do niej będzie łatwiejszy.
- IV. Profil bezpieczeństwa szczepień przeciwko COVID-19 u chorych z PNO jest nieznan – takie badania będą dopiero dostępne po uzyskaniu danych o szczepieniach w tej populacji. Nie ma jednak powodów, aby przewidywać większe zagrożenia, aniżeli w populacji dotychczas przebadanej. Większość odnotowanych dotychczas niepożądanych odczynów poszczepiennych w przebadanej populacji to łagodne lub umiarkowane reakcje miejscowe (ból w miejscu podania szczepionki, obrzęk, odczyn węzłowy) lub ogólne (gorączka, uczucie zmęczenia, rozbiecie, bóle mięśni, stawów). Rzadko zdarzają się reakcje związane ze spadkiem ciśnienia i omdleniami – są one często efektem emocji i stresu, wywołanego szczepieniem, a nie samą szczepionką. Wszystkie one mają charakter przemijający i nie niosą za sobą zagrożenia trwałej utraty zdrowia lub zgonu. Najcięższym powikłaniem poszczepiennym są reakcje anafilaktyczne, występujące najczęściej w ciągu 30 minut od zaszczepienia. Występują one z częstością 1 do 10 na 1 milion podanych dawek, czyli ryzyko ich wystąpienia jest niezwykle małe. Zalecana 30 minutowa obserwacja po szczepieniu ma zapewnić uzyskanie odpowiedniej pomocy lekarskiej w sytuacji wystąpienia tego groźnego odczynu poszczepiennego. Szybka i prawidłowa pomoc powoduje, że osoby z reakcją anafilaktyczną wracają do pełnego zdrowia. **Reakcja anafilaktyczna po pierwszej dawce szczepionki jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do zastosowania kolejnej.** Również u pacjentów, u których kiedykolwiek doszło do anafilaksji, niezależnie od przyczyny, należy zachować większą czujność podczas realizacji szczepienia i dłużej obserwować po szczepieniu.
- W związku z masowymi szczepieniami, w tym osób z wieloma obciążeniami zdrowotnymi, często w zaawansowanym wieku, mogą zdarzyć się zaburzenia stanu zdrowia będące w związku czasowym ze szczepieniem, ale niekoniecznie jako konsekwencja samego

szczepienia. Każda taka sytuacja, w tym zgon, musi być zgłoszona jako niepożądany odczyn poszczepienny. Podlegają one wnikliwej analizie pod względem określenia związków przyczynowo – skutkowych ze szczepieniem. Należy jednak zachować dystans do sensacyjnych, ale często niesprawdzonych informacji medialnych na ten temat.

V. **Priorytet szczepień wśród chorych z PNO**

W sytuacji niedoboru szczepionek w stosunku do potrzeb w stanie pandemii ważne jest zdefiniowanie grup chorych, które należy zaszczyć w pierwszej kolejności. W Polsce taki harmonogram szczepień jest opracowany w postaci Narodowego Programu Szczepień przeciw COVID-19 (NPSz).

1. Do szczepień w grupie pierwszej spośród chorych z PNO zakwalifikowano jak dotychczas wyłącznie chorych po 18 roku życia po przeszczepieniu narządu lub komórek (w tym macierzystych komórek krwiotwórczych) lub przygotowywanych do takiej procedury. **Stanowczo należy domagać się zmiany decyzji odnośnie wieku: do dyspozycji jest szczepionka zarejestrowana od 16 roku życia i nie wolno instytucjonalnie zabierać szansy na szczepienie chorym w wieku 16-18 lat!**
2. Szczepienia osób < 60 roku życia z chorobami przewlekłymi planowane są w II etapie. Dla wielu chorych z PNO jest to słuszne założenie. Natomiast w wybranych grupach chorych z PNO wskazane byłoby przyspieszenie realizacji szczepień przeciwko COVID-19. Dotyczy to chorych > 16 roku życia z rozpoznaniem:
  - a) pospolitego zmiennego niedoboru odporności (CVID)
  - b) agammaglobulinemii
  - c) niedoboru odporności nieswoistej, zwłaszcza defektu regulacji wytwarzania, produkcji lub funkcji interferonów alfa (np. dotyczącymi IFNAR1, IFNAR2, STAT1-, STAT2)
  - d) fenokopii wrodzonych defektów odporności tj. zespołami chorobowymi przebiegającymi z obecnością przeciwciał przeciwko cytokinom lub w następstwie mutacji somatycznych
  - e) dowolnego niedoboru odporności oraz choroby/chorób współistniejących z PNO (np. choroby nowotworowej, autoimmunizacyjnej, przewlekłej chorobyą płuc, np. GLILD, niewydolności nerek, itp.)

VI. **Szczepienia w otoczeniu chorego z PNO**

Źródłem zakażenia dla chorych z PNO są bardzo często ich domownicy. Dlatego należy promować szczepienia w otoczeniu chorego z PNO, nawet w sytuacji, gdy został on zaszczyć (możliwa słabsza odpowiedź).

U większości osób nie ma powodu do wnioskowania o wcześniejsze szczepienie (w grupie I wg NPSz). Wyjątkiem są osoby z otoczenia chorych zarówno dorosłych jak i dzieci, które z racji rodzaju niedoboru lub chorób towarzyszących należą do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (ciężki złożony niedobór odporności, dzieci < 16 roku życia z CVID, XLA, zwłaszcza z chorobami towarzyszącymi PNO).

- VII. Pacjenci z PNO, którzy przebyli COVID-19 (tzw. ozdrowieńcy) powinni być szczepieni przeciwko COVID-19 zgodnie z aktualnymi rekomendacjami krajowymi. Jeśli jest możliwe monitorowanie stężenia przeciwciał, można opóźnić moment szczepienia do wyraźnego spadku ich poziomu. Wg WHO ozdrowieńców należy kwalifikować do szczepień po 3 miesiącach od przebycia choroby, bez badania poziomu przeciwciał.

**Opracowanie**

dr hab. Sylwia Kołtan, prof. UMK, konsultant krajowy ds. immunologii klinicznej; członek Komitetu Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka Polskiej Akademii Nauk (PAN)

prof. dr hab. Ewa Bernatowska, członek Komitetu Immunologii i Etiologii Zakażeń

Człowieka PAN

prof. dr hab. Jacek Roliński, konsultant wojewódzki ds. immunologii klinicznej w województwie lubelskim; członek Komitetu Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN

dr Hanna Suchanek, konsultant wojewódzki ds. immunologii klinicznej w województwie pomorskim

dr hab. Małgorzata Pac, konsultant wojewódzki ds. immunologii klinicznej w województwie mazowieckim

Zaakceptowane przez pozostałych konsultantów wojewódzkich ds. immunologii klinicznej (prof. dr hab. Anna Pituch-Noworolska, prof. dr hab. Krzysztof Zeman, dr hab. Bożena Mikołuc, dr Aleksandra Lewandowicz–Uszyńska, dr Magdalena Strach, dr Agnieszka Stelmach-Gołdyś, dr Elżbieta Grześk, dr Rafał Becht)

\*Zaakceptowane przez Komitet Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN – (18 głosów za i 1 zdanie odrębne prof. Roberta Flisiaka)