

KONSULTANT KRAJOWY

DS. GINEKOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński

Klinika Ginekologii Onkologicznej NIO-PIB Warszawa 02-785 ul Roentgena 5

Tel. 225462295 Fax 225463290, e-mail: bidzinski.m@gmail.com

Stanowisko Konsultanta Krajowego ds. ginekologii onkologicznej w sprawie szczepienia przeciw SARS-COV-2 u pacjentek z nowotworami narządu płciowego.

Opracowała: dr hab. n. med. Anita Chudecka – Głaz profesor PUM.

Strategie szczepień w celu ustalenia priorytetów podawania szczepionek w różnych populacjach różnią się na całym świecie. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uważa osoby starsze i pracowników służby zdrowia za priorytet (odpowiednio fazy 1b i 1a), a pacjenci z rakiem są umieszczani w fazie 2. W Stanach Zjednoczonych oraz w większości krajów europejskich za priorytet uznaje się pracowników służby zdrowia oraz pacjentów z nowotworami złośliwymi i osoby starsze. Nowe technologie, wcześniejsze doświadczenia z projektami szczepionek przeciwko pokrewnym wirusom oraz występowanie pandemii, przyspieszyły zwykły cykl badań z lat do miesięcy. Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła aktualnie 2 szczepionki. Kolejna ma być zatwierdzona wkrótce. W badaniach III fazy pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa przebadano łącznie ponad 100 000 uczestników. (BNT162b2) to badanie III fazy, w którym wzięło udział 43 448 uczestników, którzy otrzymali dwie dawki szczepionki lub placebo (randomizacja 1: 1) w odstępie 21 dni. Pierwszorzędownym punktem końcowym była skuteczność szczepionki oceniana poprzez liczbę przypadków z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19 co najmniej 7 dni po drugiej dawce. Po medianie obserwacji trwającej 2 miesiące liczba przypadków COVID-19 wyniosła 8 w grupie szczepionej i 162 w grupie placebo (przypadki ciężkie 1 vs 9). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u ponad 50% zaszczepionych uczestników i obejmowały głównie reakcje miejscowe, jak również częste zmęczenie i bóle głowy. Gorączka (temperatura > 38 °C) wystąpiła u około 15% uczestników, którzy otrzymali szczepionkę. Około 3% uczestników miało rozpoznany złośliwy proces nowotworowy. Szczepionki oparte na mRNA wykazały ponad 90% ochronę przed chorobą COVID-19 przy dobrej tolerancji, podczas gdy szczepionka oparta na wektorze adenowirusowym o niereplikującym się wirusie wykazała, poziom ochrony na poziomie ok. 70%. Nie mamy jeszcze odpowiedzi na wszystkie pytania, między innymi długoterminowego bezpieczeństwa, czasu trwania odporności, odporności przed łagodnymi w przeciwieństwie do ciężkich przypadków zakażenia, a także odporności u osób starszych, z grup ryzyka. Na pewno brak jest również szczegółowych i twardych danych na temat pacjentów z chorobą nowotworową, możliwości interakcji z terapiami przeciwnowotworowymi. Niezbędne zatem są prospektywne badania obserwacyjne skupiające się na pacjentach onkologicznych

otrzymujących chemioterapię, terapię celowaną lub immunoterapię, a także na pacjentach w okresie remisji lub w przewlekłej, aktywnej fazie choroby. Na podstawie retrospektywnych analiz wykazano, że pacjenci z rakiem narażeni są na większe ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Największe ryzyko dotyczy nowotworów hematologicznych, płuc, guzów litych oraz choroby przerzutowej. Wydaje się, że pacjentki z guzami litymi mają największe ryzyko w pierwszym roku od rozpoznania, a zmniejsza się ono do populacyjnego po 5 latach trwania choroby. W przypadku każdego nowotworu aktywna choroba nowotworowa niesie ze sobą znacznie zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Zakażenie SARS-Cov-2 może również skutkować znacznymi opóźnieniami w badaniach przesiewowych, diagnostyce, leczeniu i strategiach monitorowania / nadzoru u pacjentek z rakiem, co ostatecznie może zwiększać zachorowalność i umieralność. Chociaż dowody dotyczące szczepień u pacjentów z rakiem są ograniczone, istnieje wystarczająca ilość argumentów, aby wspierać szczepienia (z wyłączeniem żywych atenuowanych szczepionek i szczepionek wektorowych zdolnych do replikacji), nawet u pacjentów z rakiem poddawanych terapii immunosupresyjnej. Mimo braku badań klinicznych w populacji pacjentek z chorobą nowotworową, na podstawie ekstrapolacji danych z innych szczepionek (głównie grypy) i mechanizmu działania szczepionek COVID-19 (nieżywych) można wstępnie uznać, że bezpieczeństwo szczepienia przeciwko COVID-19 u tych pacjentów w większości przypadków może być podobne do populacji ogólnej. Jedynie u pacjentek leczonych środkami obniżającymi znacznie poziom limfocytów B (przeciwciała monoklonalne anty-CD19, anty-CD20, anty-CD10 i limfocyty CAR-T CD19) oraz poddanych intensywnej immunosupresji może wystąpić osłabienie działania ochronnego ze względu na suboptymalną odpowiedź immunologiczną. Na efekt szczepienia będą prawdopodobnie miały wpływ też inne czynniki, takie jak wiek, typ nowotworu, rodzaj terapii przeciwnowotworowej, czas podania szczepienia oraz wcześniejszy status układu immunologicznego. Wydaje się jednak, że korzyści prawie zawsze przewyższają ryzyko. Czas szczepienia zależy od indywidualnych scenariuszy terapii. Najbardziej optymalnie szczepienie powinno nastąpić rozpoczęciem terapii systemowej. Jeżeli jednak pacjentka już rozpoczęła terapię systemową, uzasadnione jest szczepienie w jej trakcie. Nie ma opublikowanych danych dotyczących immunogenności i interakcji szczepionek przeciwwirusowych zawierających mRNA z terapiami przeciwnowotworowymi u pacjentów z nowotworami złośliwymi. Niektóre z tych szczepionek są zamknięte w małych liposomach. Zwiększony wychwyty tych liposomów w tkankach nowotworowych jest teoretycznie możliwy i może wpływać na immunogenność takich szczepionek. Szczepionki na bazie mRNA przeciwko chorobom niezakaźnym (np. Czerniakowi) były testowane przez ostatnie 10 lat, bez wzbudzania szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Dane retrospektywne wskazują również na dobrą tolerancję i bezpieczeństwo szczepień przeciw grypie u chorych na raka otrzymujących inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego, a także u pacjentów poddawanych terapii cytotoksycznej lub celowanej.

REKOMENDACJE:

Zadając sobie pytanie dotyczące bezpieczeństwa szczepienia przeciwko COVID-19 należy podzielić grupę pacjentów z chorobami nowotworowymi na trzy podgrupy: z aktywną chorobą nowotworową w trakcie leczenia, pacjentki z przewlekłym procesem nowotworowym bez

aktywnego leczenia i pacjentki w trakcie remisji klinicznej. W zasadzie nie ma wątpliwości co do konieczności szczepień w grupie pacjentek nie otrzymujących aktualnie żadnej terapii przeciwnowotworowej. Problematyczna jest grupa kobiet poddawanych leczeniu ze względu na istniejące potencjalne ryzyko zmniejszenia skuteczności leczenia lub wywołania działań niepożądanych opóźniających leczenie przeciwnowotworowe.

Biorąc pod uwagę niedostateczną ilość danych, optymalny czas szczepień w odniesieniu do stosowanych leków cytotoksycznych nie został ostatecznie ustalony. Jeżeli istnieje możliwość wyboru, zaleca się szczepienie w możliwie najdalszym punkcie czasowym od nadiru w danym cyklu.

Przeciwwskazaniem do szczepienia jest uczulenie na którykolwiek składnik szczepionki. Również żywe szczepionki są przeciwwskazane u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Przy tym rodzaju szczepionek możliwe są poważne zdarzenia niepożądane.

Nie ma przeciwwskazań do przyjmowania szczepionki przeciw COVID-19 w ramach prawie wszystkich dostępnych terapii przeciwnowotworowych:

- cytotoksyczna chemioterapia
- radioterapia
- terapia hormonalna
- terapie celowane
- immunoterapia
- kortykosteroidy
- postępowanie chirurgiczne

Pacjenci z guzami litymi powinni otrzymać szczepionkę COVID-19 uwzględniając czynniki takie jak wiek i inne choroby współistniejące. Obecnie nie ma dodatkowych zaleceń dotyczących stratyfikacji związanych z typem raka lub stadium choroby.

Lekarze nie powinni wstrzymywać terapii przeciwnowotworowej w celu szczepienia.

Kiedy najlepiej zaszczepić pacjentkę poddawaną terapii przeciwnowotworowej:

- W przypadku pacjentek planowanych do leczenia należy podać pierwszą dawkę szczepionki ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia.
- W przypadku pacjentek już otrzymujących chemioterapię cytotoksyczną, należy podać pierwszą dawkę szczepionki pomiędzy cyklami chemioterapii i przed okresem nadiru.
- W przypadku pacjentek kończących terapię cytotoksyczną, należy pierwszą dawkę szczepionki podać po zakończeniu leczenia i ustąpieniu nadiru.
- W przypadku pacjentek otrzymujących inne terapie przeciwnowotworowe, w tym te, które mogą wywoływać addytywną immunosupresję (tj. kortykosteroidy), nie ma zaleceń dotyczących czasu.
- Pacjentki otrzymujące terapie w oparciu o inhibitory punktów kontrolnych powinny i mogą być szczepione, w każdym momencie terapii.

- W przypadku pacjentek poddawanych zabiegowi chirurgicznemu, nie jest zalecany określony czas w odniesieniu do operacji, z wyjątkiem planowej splenektomii. U chorych poddawanych planowej splenektomii pierwszą dawkę szczepienia należy podać co najmniej 2 tygodnie przed splenektomią lub w okresie pooperacyjnym, po wyzdrowieniu.

Ogólnoustrojowe skutki uboczne szczepionki COVID-19 zwykle pojawiają się w ciągu 2-3 dni od podania szczepionki i mogą być bardziej nasilone po podaniu drugiej dawki oraz u chorych po 55 roku życia. Jeśli to możliwe, należy unikać leczenia w tym okresie.

Pacjentki uczestniczące w badaniach klinicznych między innymi z zastosowaniem immunoterapii nie powinny być pozbawione możliwości szczepienia. W związku z tym należy dołożyć starań, aby protokoły badań klinicznych umożliwiały jednocześnie stosowanie szczepionek COVID-19.

Fizyczne środki dystansujące, maski, osłony twarzy, środki odkażające i inne środki higieny są nadal bezwzględnie wymagane u pacjentek z chorobą nowotworową, podczas pandemii, przede wszystkim ze względu na brak danych dotyczących faktycznej odporności osiągniętej po szczepieniu w tej grupie chorych.

Wykazano, że szczepienie personelu medycznego przeciwko grypie zmniejsza przenoszenie zakażenia w szpitalu, w opiece onkologicznej. Ponadto niektórzy chorzy na raka z obniżoną odpornością mogą nie osiągnąć wystarczającej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie. Stanowi to uzasadnienie dla szczepienia personelu medycznego sprawującego opiekę nad pacjentkami onkologicznymi.

Świadoma zgoda i wspólne decyzje powinny być regułą przy omawianiu korzyści i zagrożeń wynikających ze szczepienia przeciwko COVID-19, aby zapobiec podwójnemu zagrożeniu: rakowi i infekcji.

Rekomendacje szczepienia na COVID-19 u chorych na raka opracowano na podstawie wytycznych ESMO, ASCO, Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Zalecenia zawarte w tych wytycznych opierają się na aktualnie dostępnych danych i ekstrapolacji z innych badań nad szczepionkami i mogą ulec zmianie w miarę pojawiania się nowych informacji.