

# Szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 a SM



▼ Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Szczegółowe informacje jak zgłaszać działania niepożądane znajdują się na końcu materiału.

## dr n. med. Katarzyna Kapica-Topczewska

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

## Podsumowanie webinaru „Szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 a SM”

W dniu 13.05.2021 r. odbył się webinar „Szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 a SM” poświęcony szczepieniom przeciwko temu patogenowi u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (SM). Prelegentami szkolenia byli dr n. med. Robert Bonek z Oddziału Neurologicznego i Neurologii Klinicznej Regionalnego Szpitala Specjalistycznego w Grudziądzu, dr hab. n. med. Ernest Kuchar z Kliniki Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz dr hab. n. med. Ewa Krzystanek z Katedry i Kliniki Neurologii Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach.

## Co nowego wiemy o szczepionkach przeciwko SARS-CoV-2? dr hab. n. med. Ernest Kuchar

Na początku spotkania dr hab. Ernest Kuchar przedstawił najnowsze doniesienia o szczepieniach przeciwko SARS-CoV-2. Zaprezentował różne platformy technologiczne i rodzaje szczepionek, poczynając od szczepionek zawierających kwasy nukleinowe (RNA), wektorowych (wektor adenowirus szympansi), białkowych, wirusowych (wirusy osłabione lub inaktywowane).

W trakcie wykładu podkreślono, iż na długoterminową odporność przeciwko SARS-CoV-2 składają się:

- komórki pamięci typu B,
- przeciwciała,
- cytotoksyczne limfocyty T CD8+, które niszczą zainfekowane komórki
- pomocnicze limfocyty T CD4+ typu Th1 wydzielające cytokiny np. interferon.

Przedstawione badania pokazały, iż **odporność poszczepienna jest lepsza niż naturalna**. U ozdowieńców średnie miano przeciwciał było 5x niższe niż u osób szczepionych. W Izraelu w badaniach populacyjnych skuteczność szczepionki Pfizer przeciwko zakażeniom bezobjawowym wynosiła 94%, a przeciwko zakażeniom objawowym, w tym hospitalizacjom i zgonom 97%. Aktualne doniesienia amerykańskiego Centrum Kontroli Chorób (CDC) w Atlancie nie wykazały ani jednego przypadku zakażenia od osoby szczepionej.

W najnowszych badaniach wykazano, iż szczepionki ograniczają transmisję wirusa poprzez:

- produkcję wysokich stężeń IgG w błonie śluzowej nosa,
- wzbudzanie produkcji IgA (szczepionki mRNA),
- przeciwciała monoklonalne przyspieszające zanik wirusa w nosogardle.

Ponadto badanie przedkliniczne na makakach, dowiodły, że **szczepienia hamują replikację wirusa**.

Aktualnie jedynym przeciwwskazaniem do szczepienia są:

- reakcja anafilaktyczna po podaniu szczepionki przeciwko COVID-19
- ciężka reakcja alergiczna na substancję czynną lub inny składnik szczepionki.

Na końcu prezentacji podkreślono, iż szczepienia chronią także przed nowymi mutacjami koronawirusa, a reinfekcje mają łagodny przebieg.

## **Najnowsze wytyczne dotyczące szczepień przeciwko SARS-CoV-2 u chorych na SM; dr hab. n. med. Ewa Krzystanek**

Następnie dr hab. Ewa Krzystanek omówiła najnowsze wytyczne dotyczące szczepień przeciwko SARS-CoV-2 u chorych na SM.

Bieżące dowody naukowe wskazują, iż **SM nie sprzyja zachorowaniu na COVID-19, ani nie czyni infekcji cięższej w przebiegu** niż w populacji ogólnej.

Jednakże chorzy na SM są bardziej predysponowani do cięższego przebiegu COVID-19 w przypadku:

- postaci postępującej choroby,
- wieku >60 r.ż,
- płci męskiej,
- czarnoskórych i mieszkańców Azji Południowej,
- niesprawności (EDSS >6),
- towarzyszącej otyłości, cukrzycy, choroby serca i płuc,
- leczenia niektórymi lekami immunomodulacyjnymi z powodu SM.

Wiele leków modyfikujących przebieg SM działa poprzez immunosupresję lub immunomodulację układu immunologicznego. Niektóre z nich mogą zwiększać ryzyko komplikacji w infekcji COVID-19, ale to ryzyko jest balansowane przez ryzyko zaprzestania lub opóźnienia leczenia SM. Zaleca się, aby pacjenci z SM kontynuowali bieżące terapie, dopóki lekarz prowadzący nie zaleci inaczej. Przed rozpoczęciem lub zmianą terapii należy przedyskutować najlepszy wybór w indywidualnych okolicznościach (przebieg i aktywność SM, ryzyko i korzyści leczenia, dodatkowe ryzyko związane z COVID-19).

Wszystkich chorych na SM należy zaszczepić przeciwko COVID-19. Szczepienia należy wykonać tak szybko jak to możliwe. Obecne dostępne szczepionki przeciwko COVID są bezpieczne w czasie każdego leczenia immunomodulacyjnego. Opóźnienie rozpoczęcia leczenia SM lub przejściowa zmiana jego schematu nie są kwestią bezpieczeństwa szczepienia, a strategią poprawy skuteczności leczenia (wytworzenia odpowiedniej odporności, co może być szczególnie trudne przy niskim poziomie limfocytów).

Konieczna jest dobra znajomość stosowanych leków na SM, aby można było wybrać optymalny czas podania szczepionki biorąc pod uwagę ryzyko zachorowania na COVID-19, czynniki gorszego przebiegu choroby u indywidualnego pacjenta, ciężkość/ zaawansowanie SM, rodzaj prowadzonej terapii immunomodulacyjnej.

## **Czy możliwa jest odpowiedź na szczepienia przy deplecji limfocytów B? dr n. med. Robert Bonek.**

Na zakończenie dr Robert Bonek podzielił się doniesieniami dotyczącymi skuteczności szczepień przeciwko SARS-CoV-2 w trakcie stosowania terapii celowanej na deplecję limfocytów B.

Najpierw został przedstawiony mechanizm działania przeciwciał monoklonalnych anti-CD20. Następnie na podstawie zaprezentowanych badań stwierdzono, że **pacjenci leczeni okrelizumabem zachowują odporność humoralną przeciwko antygenom wirusowym i bakteryjnym, nabytą na drodze szczepienia przed rozpoczęciem terapii.**

Podsumowano wyniki badania III fazy VELOCE, które miało na celu ocenę odpowiedzi na wybrane szczepienia u pacjentów z SM leczonych okrelizumabem. Badanie wykazało, że odpowiedź humoralna na szczepienie, wykonane po upływie 12 tygodni od pierwszego podania okrelizumabu, jest obniżona w porównaniu do chorych nie leczonych na SM lub leczonych interferonem beta, ale mimo to wydaje się zapewniać efektywną odporność.

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 należy wykonać pełne szczepienie 2-4 tyg. przed pierwszym podaniem leku. W trakcie terapii przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD 20 powinno się zaszczepić pacjenta min. 12 tyg. po ostatniej dawce leku i zakończyć pełne szczepienie 4 tyg. przed kolejnym podaniem.

Po zakończeniu ostatniej prezentacji rozpoczęła się dyskusja, w trakcie której wszyscy prelegenci odpowiadali na pytania uczestników. Prelegenci przyznali, że należy szczepić wszystkich pacjentów z SM. Dyskutowano o skuteczności szczepień w trakcie terapii okrelizumabem. Podkreślono, że utrzymujące się niższe miano przeciwciał po szczepieniu w trakcie leczenia okrelizumabem nadal chroni pacjenta przed zachorowaniem. Dodatkowo okrelizumab może wiązać się z ciężkim przebiegiem COVID-19, podobnie jak w trakcie leczenia pacjentów innymi lekami lub nie leczonych na SM, gdyż na przebieg kliniczny zakażenia ma wpływ wiele dodatkowych czynników.

#### **Piśmiennictwo:**

1. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et. Al. Safety and Immunogenicity of Two RNA- Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020 Dec 17;383(25):2439-2450.
2. Keehner J, Horton LE, Pfeffer MA, et al. SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. N Engl J Med. 2021 May 6;384(18):1774-1775.
3. Dagan N, Barda N, Kepten E, et. al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med. 2021, Apr 15; 384:1412-1423.
5. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, et. Al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature. 2020 Oct;586(7830):583-588.
6. Tarke, A, Sidney J, Conner K, et al. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases Cell Rep Med. 2021 Feb 16;2(2):100204.
7. Tarke A, Sidney J, Methot N, et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4 + and CD8 + T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. .bioRxiv. 2021 Mar 1:2021.02.27.433180.
8. <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know>
9. <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance>
10. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. Neurology. 2020 Oct 6;95(14):e1999-e2008.

**Ocrevus® (okrelizumab). Skład i postać farmaceutyczna, dawka:** 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Wskazania: leczenie dorosłych pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego, z aktywną chorobą, definiowaną na podstawie cech klinicznych lub radiologicznych (RMS); leczenie dorosłych pacjentów z wczesną, pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego ocenianą na podstawie czasu trwania choroby i poziomu niesprawności oraz cechach radiologicznych charakterystycznych dla aktywności zapalnej (PPMS). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkę początkową 600 mg podaje się w dwóch oddzielnych wlewach dożylnych 300 mg w odstępie 2 tygodni. Kolejne dawki podaje się jako pojedynczy wlew dożylny podawany co 6 miesięcy. Pierwszą kolejną dawkę 600 mg należy podać sześć miesięcy po pierwszym wlewie dawki początkowej. Pomiedzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp minimum 5 miesięcy. W przypadku pominięcia wlewu, należy go podać tak szybko, jak to możliwe. Pomiedzy dawkami należy zachować odstęp 6 miesięcy (minimum 5 miesięcy). Po rozcieńczeniu Ocrevus jest podawany we wlewie dożylnym przez oddzielną linię infuzyjną. Wlewu nie należy podawać w postaci wstrzyknięcia dożylnego lub bolusa. **Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; trwające aktualnie, czynne zakażenie; pacjenci w stanie ciężkiego obniżenia odporności; znane, aktywne nowotwory złośliwe. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** w celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa oraz numer serii podanego produktu powinny być wyraźnie zapisane w dokumentacji pacjenta. Leczenie produktem leczniczym Ocrevus powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistów mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów neurologicznych, posiadających dostęp do odpowiednich środków medycznych niezbędnych w leczeniu ciężkich reakcji, takich jak ciężkie reakcje związane z wlewem, reakcje nadwrażliwości i (lub) reakcje anafilaktyczne. Przed każdym podaniem leku konieczne jest zastosowanie dwóch rodzajów premedykacji: 100 mg metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika) dożylnie, około 30 minut przed każdym podaniem wlewu; lek antyhistaminowy na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu. Dodatkowo można rozważyć premedykację lekiem przeciwgorączkowym (np. paracetamolem) na około 30-60 minut przed każdym podaniem wlewu. Pacjentów należy monitorować w trakcie podawania wlewu i przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu wlewu. Podawanie leku Ocrevus wiąże się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą być związane z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów reakcji chemicznych. Objawy reakcji związanych z wlewem mogą wystąpić w trakcie każdego podania wlewu, ale częściej zgłaszano je w trakcie pierwszego podania wlewu. Reakcje związane z wlewem mogą wystąpić w ciągu 24 godzin od podania. Reakcje tego typu mogą mieć postać świądu, wysypki, pokrzywki, rumienia, podrażnienia gardła, bólu jamy ustnej i gardła, duszności, obrzęku gardła lub krtani, zaczerwienienia twarzy, hipotensji, gorączki, zmęczenia, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, częstotkurczy i anafilaksji. Może wystąpić reakcja nadwrażliwości (ostra reakcja alergiczna na produkt leczniczy). Reakcja nadwrażliwości może rozwinąć się w trakcie każdego podania wlewu, chociaż zazwyczaj nie występuje w trakcie pierwszego podania wlewu. Jeżeli w trakcie kolejnych podań wystąpią objawy cięższe niż poprzednio lub jeśli wystąpią nowe ciężkie objawy, należy zołżyć podejrzenie wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Nie należy stosować leczenia u pacjentów ze znaną nadwrażliwością IgE-zależną na okrelizumab. Podawanie leku Ocrevus musi być opóźnione u pacjentów z aktywnym zakażeniem do czasu ustąpienia tego zakażenia. Zaleca się ocenę stanu układu immunologicznego pacjenta przed podaniem produktu leczniczego, ponieważ pacjenci z ciężkim obniżeniem odporności (np. z limfopenią, neutropenią, hipogammaglobulinemią) nie powinni być leczeni. Leczenie produktem leczniczym Ocrevus prowadziło do spadku całkowitego stężenia immunoglobulin wynikającego głównie ze spadku miana IgM. Dane z badań klinicznych wykazały związek pomiędzy zmniejszonym stężeniem IgG (a w mniejszym stopniu także IgM lub IgA) a ciężkimi zakażeniami. W PPMS pacjenci z trudnościami w przelicytowaniu podlegają wyższemu ryzyku aspiracyjnego zapalenia płuc. Leczenie produktem Ocrevus może dodatkowo zwiększać ryzyko ciężkiego zapalenia płuc u tych pacjentów. Lekarze powinni podjąć niezwłoczne działania w przypadku pacjentów z objawami zapalenia płuc. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), ponieważ zakażenie wirusem JC powodującym PML obserwowano u pacjentów leczonych przeciwciałami anti-CD20 i innymi lekami stosowanymi w SM i było ono związane z czynnikami ryzyka (populacja pacjentów np. z limfopenią, w podeszłym wieku; politerapia lekami immunosupresyjnymi). Lekarze powinni zachować czujność wobec wczesnych przedmiotowych i podmiotowych objawów PML, do których należą wszelkie nowe objawy lub nasilenie już istniejących przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, ponieważ mogą one przypominać stwardnienie rozsiane. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Ocrevus oraz należy rozważyć przeprowadzenie oceny, w tym wykonanie badania MRI, najlepiej z kontrastem (wynik należy porównać z wynikiem sprzed leczenia), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC oraz powtarzane badania neurologiczne. Jeżeli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, leczenie należy przerwać i nie wznawiać. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ocrevus u wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku zakażenia HBV, zgodnie z lokalnymi wytycznymi, w celu oceny ryzyka reaktywacji HBV. Pacjentów z czynnym wirusem HBV (tj. z dodatnimi wynikami HBsAg i przeciwciał anti-HB) nie należy leczyć produktem leczniczym Ocrevus. Pacjentów z ujemnym wynikiem HBsAg i dodatnim wynikiem przeciwciał HbcAg oraz pacjentów z HBsAg+ należy skonsultować przez specjalistów chorób wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz monitorować i leczyć zgodnie z lokalnymi standardami medycznymi, aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. Zgłaszano przypadki neutropenii o późnym początku. Większość przypadków była stopnia 1. lub 2. U pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami zakażenia zaleca się oznaczenie liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi. Należy dokonać indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych oraz u pacjentów, którzy są aktywnie monitorowani ze względu na ryzyko nawrotu nowotworu złośliwego. Pacjenci powinni poddać się standardowym badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Nie zaleca się stosowania innych leków immunosupresyjnych w skojarzeniu z produktem leczniczym Ocrevus, poza kortykosteroidami w objawowym leczeniu rzutów. Rozpoczynając podawanie leku Ocrevus po leczeniu immunosupresyjnym lub rozpoczynając leczenie immunosupresyjne po leczeniu produktem Ocrevus należy wziąć pod uwagę prawdopodobieństwo nakładania się efektów farmakodynamicznych. Podawanie szczepionek zawierających żywe lub żywe atenuowane wirusy nie jest rekomendowane w trakcie leczenia oraz do czasu odnowy limfocytów B. Lekarze powinni sprawdzać wynik szczepień pacjentów, u których rozważają leczenie produktem leczniczym Ocrevus. Zaleca się szczepienie pacjentów leczonych produktem Ocrevus inaktywowanymi szczepionkami przeciwko grypie sezonowej. Pacjenci, którzy wymagają podania szczepionek powinni ukończyć szczepienia przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Ocrevus. Zaleca się, by wszystkie szczepienia inne niż szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były podawane zgodnie z lokalnie obowiązującym kalendarzem szczepień oraz należy rozważyć oznaczenie miana odpowiedzi na szczepienie, aby sprawdzić, czy u danej osoby wzrosła ochronna odpowiedź immunologiczna, ponieważ skuteczność szczepienia może być zmniejszona. Ze względu na potencjalną deplecję limfocytów B u niemowląt matek, które były narażone na działanie produktu leczniczego Ocrevus w okresie ciąży, zaleca się, by szczepienia szczepionkami żywymi lub żywymi atenuowanymi były opóźnione do czasu powrotu liczby limfocytów B do normy; z tego względu zaleca się pomiar liczby CD19-dodatnich limfocytów B u noworodków i niemowląt przed szczepieniem. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Ocrevus oraz przez 12 miesięcy od ostatniego podania wlewu produktu leczniczego Ocrevus. **Działania niepożądane:** Bardzo często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, grypa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny M we krwi, reakcja związana z wlewem. Często: zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu oddechowego, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie spojówek, zapalenie tkanki łącznej, kaszel, niezżyt błony śluzowej nosa, zmniejszone stężenie immunoglobuliny G we krwi, neutropenia. Częstość nieznaną: neutropenia o późnym początku. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/17/1231/001-002 nadany przez Komisję Europejską. **Podmiot odpowiedzialny:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy. **Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego:** Roche Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 39B, 02-672 Warszawa. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie. **Kategoria dostępności:** Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na życzenie oraz na [www.roche.pl](http://www.roche.pl). API wersja nr 7, z dnia 20.04.2021 r.

Zgłoszenia działań niepożądanych należy przekazywać do: **Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301, fax +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub **Roche Polska Sp. z o.o.**, ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74 lub za pomocą formularza zgłoszeniowego znajdującego się pod adresem internetowym [www.roche.pl/portal/pl/zgloszanie\\_dzialan\\_niepozadanych](http://www.roche.pl/portal/pl/zgloszanie_dzialan_niepozadanych).

M-PL-00001530



**Roche Polska Sp. z o.o.**  
02-672 Warszawa, ul. Domaniewska 39 B  
tel. +48 22 345 18 88, fax +48 22 345 18 74  
[www.roche.pl](http://www.roche.pl)