

Učinkovitost (in varnost) cepljenja onkoloških bolnikov proti covidu-19 med aktivnim zdravljenjem

Efficacy (and safety) of vaccination against SARS-CoV-2 in cancer patients on active treatment

Zupančič Tina^{1,2}, Grašič Kuhar Cvetka^{1,3}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Splošna Bolnišnica dr. Franca Derganca, Ulica Padlih borcev 13a, 5219 Šempeter pri Gorici

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

E-mail: cgrasic@onko-i.si

Poslano / Received: 13.10.2021

Sprejeto / Accepted: 18.10.2021

doi:10.25670/oi2021-016on

IZVLEČEK

Onkološki bolniki so bili že ob začetku pandemije covid-19 prepoznani kot skupina s povečanim tveganjem zapletov ob morebitni okužbi z virusom SARS-CoV-2, vendar so bili izključeni iz registracijskih raziskav cepiv proti covidu-19. Šele v zadnjih mesecih imamo na voljo več raziskav, ki so preučevale učinkovitost cepljenja pri onkoloških bolnikih z različnimi načini zdravljenja. Te so pokazale dobro učinkovitost (tako z razvojem humoralnega kot celičnega odgovora) in varnost cepiv predvsem pri bolnikih s solidnimi raki. Pričakovano slabši humoralni odziv je bil pri hematoloških bolnikih oziroma ga skoraj ni bilo pri bolnikih na terapiji anti-CD20 in terapiji z zaviralci Brutonove kinaze. Vendar je bil pri hematoloških bolnikih ohranjen celični odgovor in tako je smiselno cepljenje tudi pri tej skupini bolnikov, tudi s tretjim odmerkom. Pri bolnikih, ki so predhodno preboleli okužbo s SARS-CoV-2 ter bili nato cepljeni, so ugotavljali bistveno boljši humoralni odgovor kot pri cepljenju neprebolevalnikov.

Gljučne besede: cepljenje proti covidu-19, onkološki bolniki, humoralni odgovor, celični odgovor, varnost

ABSTRACT

Since the COVID-19 pandemic, cancer patients have been recognized as a group with an increased risk of complications, if they become infected with the SARS-CoV-2 virus. However, they were not included in registrational trials for COVID-19 vaccines. In the last few months data from studies investigating the efficacy and safety of COVID-19 vaccines in cancer patients receiving systemic treatment have become available. It has been established that the efficacy (regarding humoral and cellular response) and safety of COVID-19 vaccines in solid cancer patients are comparable to that in healthy individuals. On the other side, humoral response is very low or even undeterminable in haematological patients, especially in those receiving anti-CD 20+ targeted therapy or Bruton kinase inhibitors. However, a cellular response is preserved and vaccination, including with a third dose, is reasonable. Cancer patients who were infected with SARS-CoV-2 and then vaccinated developed much better humoral response.

Keywords: vaccination against COVID-19, cancer patients, humoral response, cellular response, safety

UVOD

Pandemija covid-19 je korenito spremenila življenje vsakega posameznika, ob tem pa so bile ranljive skupine ljudi, med katere spadajo tudi onkološki bolniki, še dodatno izpostavljene. Čez noč so se pojavila številna težka vprašanja, na katera nismo poznali odgovora. Kako najbolje zaščititi onkološke bolnike pred okužbo, kako prilagoditi zdravljenje med pandemijo, kakšen vpliv ima okužba s covidom-19 na potek zdravljenja in prognozo onkološke bolezni, kako varna in učinkovita so cepiva, ali je cepljenje med zdravljenjem s sistemsko terapijo (kemoterapijo, imunoterapijo, tarčno terapijo) sploh učinkovito, kolikokrat cepiti. To so le nekatera od vprašanj.

V raziskavah o učinkovitosti cepiv proti covidu-19, ki so prinesla delno olajšanje in upanje na globalni ravni, onkološki bolniki v registracijske študije niso bili vključeni zaradi imunosupresivnega zdravljenja, ki bi lahko vplivalo na njihovo sposobnost imunskega odgovora na cepljenje. Vsekakor pa so bili onkološki bolniki opredeljeni kot rizična skupina za težji potek covid-19 že ob nastopu pandemije in so bili uvrščeni na prednostni seznam za cepljenje, čeprav o učinkovitosti cepiv pri njih ni bilo nobenih podatkov. Cepiva proti covidu-19 inducirajo humoralni odziv (tvorbo protiteles) ter celično imunost in najverjetneje oba mehanizma skupaj zagotavljata ustrezno zaščito pred okužbo s SARS-CoV-2. V prispevku bomo najprej na kratko predstavili glavne razlike med humoralno in celično imunostjo po cepljenju, nato pa povzeli dostopne rezultate doslej opravljenih raziskav.

HUMORALNA IN CELIČNA IMUNOST PRIDOBLENEGA IMUNSKEGA SISTEMA

Humoralna imunost (povezana z nastankom specifičnih protiteles) je glavna komponenta pridobljenega imunskega sistema. Protitelesa začnejo nastajati, ko naiven B-limfocit prek specifičnega antigenega receptorja prepozna antigen, ki je telesu tuj. Ko pride do vezave, to privabi T-celice pomagalke (CD4+), ki izločajo citokine, ki naivnemu B limfocitu omogočijo delitev in dokončno preobrazbo v plazmatko. Ta nato izloča specifična protitelesa, ki se vežejo na antigen na površini patogena (na primer virusa) ter ga s tem označijo za nadaljnji proces uničenja (na primer s fagocitozo). Plazmatke izločajo pet vrst protiteles: IgA, IgD, IgE, IgG in IgM. IgM je tudi tako imenovano zgodnje protitelo, ki nastane med prvo preobrazbo B-limfocita in povzroči opsonizacijo antigena. IgG pa je glavno protitelo, ki nastane pri tako imenovanem sekundarnem odgovoru in lahko nevtralizira toksine in viruse (1). Ob tem je treba poudariti, da niso vsa protitelesa hkrati tudi nevtralizirajoča protitelesa (2). Protitelesa imajo pomembno vlogo pri nadzorovanju virusne proliferacije med akutno fazo vnetja, vendar niso zmožna uničiti virusa, ko je do okužbe že prišlo. Na tej točki postane najpomembnejši celični imunski odgovor. Celični imunski odgovor ščiti naš organizem pred okužbo (in tudi pred razvojem rakave bolezni) tako, da se aktivirajo specifični citotoksični limfociti T (CD8+), ki s pomočjo porfirinov sprožijo apoptozo celice, ki je bila okužena z virusom. V celičnem odgovoru se aktivirajo makrofagi, celice ubijalke ter tudi številni citokini, ki so vpleteni v ojačanje imunskega odgovora. Celični imunski odgovor je najbolj učinkovit pri odstranjevanju okuženih celic.

PREGLED RAZISKAV IN RAZPRAVA

V britanski raziskavi pri 16 bolnikih s **kronično mieloično levkemijo**, ki so bili na tarčnem zdravljenju s tirozin kinaznimi inhibitorji, so 3 tedne po enem odmerku cepiva BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) pri 87,5 % bolnikov zaznali protitelesa IgG proti spike proteinu, vsi bolniki so tudi razvili nevtralizirajoča protitelesa. Vendar je 43,8 % bolnikov razvilo nizek titer nevtra-

lizirajočih protiteles (50–200 BAU/ml (Binding antigen units/ml)), v 18,8 % srednje visok titer (200–500 BAU/ml) ter 37,5 % visok titer (> 500 BAU/ml). Ob tem ni bilo razlik glede na vrsto zaviralca tirozin kinaze. Pri 93,3 % bolnikov je bil prisoten tudi ustrezen T-celični odgovor, le en bolnik (predhodno zdravljen s transplantacijo perifernih matičnih celic) ni razvil tega odziva. Te rezultate so avtorji označili kot ohrabrujoče (3). Gre pa seveda za raziskavo z majhnim številom vključenih oseb in kratkim časom opazovanja, bolniki pa so prejeli samo en odmerek cepiva (tabela I).

Druga britanska raziskava je bila izvedena pri bolnikih s kronično limfatično levkemijo (KLL) (4). Vključili so 299 bolnikov (mediana starost je bila 69 let) in 93 zdravih prostovoljcev (podobne starosti). 154 jih je prejelo vektorsko cepivo proizvajalca Astra Zeneca, 145 pa mRNA-cepivo proizvajalca Pfizer/BioNTech. 96 % bolnikov je bilo cepljenih po tako imenovanem podaljšanem režimu (drugi odmerek cepiva so prejeli po 10–12 tednih). Le 4 % bolnikov (vsi cepljeni z mRNA-cepivom) je prejelo drugi odmerek standardno (3 tedne po prvem odmerku). Bolniki so pripadali različnim kohortam: 61 % jih je bilo na spremljanju (strategija 'watch and wait'), 39 % je bilo pred tem že zdravljenih zaradi KLL (27 % s protitelesi anti-CD20), le 22 % pa jih je bilo v času raziskave dejansko na aktivnem zdravljenju (20 % na zaviralcih Brutonove kinaze, 2 % na venetoklaksu). Le pri 22 bolnikih so imeli zbrane vzorce po prvem in drugem cepljenju. 5 do 6 tednov po prvem odmerku cepiva so ugotovili protitelesa proti spike proteinu pri 94 % zdravih prostovoljcev in le pri 34 % bolnikov. Srednji titer protiteles je bil pri bolnikih 100-krat nižji kot po cepljenju zdravih prostovoljcev oziroma 10-krat nižji, če upoštevamo samo bolnike, ki so dejansko imeli pozitiven rezultat protiteles proti spike proteinu. Bolniki po predhodno preboleli covidni okužbi (teh je bilo 5, dokaz za to je bila prisotnost specifičnih nukleokapsidnih protiteles) so razvili enormno količino protiteles proti spike proteinu (8580 U/ml), kar je bilo podobno kot pri prebolelenih med zdravimi prostovoljci. Po drugem odmerku cepiva je bil odgovor na cepljenje prisoten pri 75 % bolnikov in 100 % zdravih. Tudi titer protiteles pri bolnikih je bil višji, vendar še vedno 74-krat nižji kot pri zdravih prostovoljcih. Nižjo raven protiteles so ugotavljali predvsem pri bolnikih na zaviralcih Brutonove kinaze. Tretjina bolnikov je imela tudi pomanjkanje Ig A, Ig G ali Ig M. Vrsta cepiva ni imela vpliva na odgovor na cepljenje (4). Rezultati te raziskave potrjujejo, da je po vsakem nadaljnjem odmerku cepiva pričakovati večji humoralni odgovor.

Tretja britanska raziskava je bila predstavljena septembra letos na kongresu ESMO (kongres Evropskega združenja za internistično onkologijo). Gre za longitudinalno prospektivno kohortno raziskavo CAPTURE (5). Vključeni so bili onkološki bolniki na specifičnem zdravljenju po preboleli (tudi asimptomatski) okužbi s SARS-CoV-2 (118 bolnikov) ter onkološki bolniki na specifičnem zdravljenju (slednji so prejeli dva odmerka cepiva (proizvajalcev Astra Zeneca ali Pfizer)). V kontrolni skupini so bili posamezniki brez znane onkološke bolezni, ki so ravno tako prejeli dva odmerka cepiva. Zajeti so bili tako bolniki s solidnimi kot tudi hematološkimi rakavimi obolenji. Med aktivnim zdravljenjem so prejeli kemoterapijo, imunoterapijo in kombinirano kemoimunoterapijo. Preučevali so humoralni in celični odgovor na cepljenje.

V skupino onkoloških bolnikov, ki so preboleli okužbo s SARS-CoV-2, je bilo vključenih 118 bolnikov. Večina (82 %) je imela solidni rak in povečini blag ali srednje hud potek okužbe (6 bolnikov je imelo težji potek covid-19), prevladovali pa sta okužbi z različicama virusa wild type in alfa. Ta skupina ni prejela cepiva (spremljali so jo od februarja 2020, ko cepiv še ni bilo na voljo).

Longitudinalna kinetična analiza protiteles je pokazala, da je večina **bolnikov s solidnim rakom** po prebolelem covidu-19

Tabela 1: Pregled kliničnih raziskav s cepljenjem proti covid-19 pri onkoloških bolnikih

Raziskava	Vrsta raka	Študijske skupine	Št. bolnikov	Zdravljenje pri raku (vrsta)	Vrsta cepiva (proizvajalec)	Cilj študije	Glavne ugotovitve
CAPTURE (5)	solidni rak hematološki malignom	necepljeni bolniki z rakom po covidu cepljeni bolniki z rakom (31 % prebolelo covid) kontrolna skupina brez raka	118 585	aktivno zdravljenje	Astra Zeneca Pfizer	humoralni odgovor (nevtralizirajoča protitelesa) celični odgovor	solidni rak: humoralni in celični odgovor kot zdrava populacija hematološki rak: slab humoralni odziv, delno prisoten celični odgovor, najslabše ob terapiji z anti-CD20
VOICE (6)	solidni rak	preboleli covid niso vključeni cepljeni bolniki cepljeni zdravi	0 503 240	kemoterapija imunoterapija kemoimuno-terapija	Moderna	humoralni odgovor (protitelesa proti spike proteinu) minimalni učinkovit titer nevtralizirajočih protiteles (celični odziv) varnost cepiva	humoralni in celični odgovor, primerljiv z zdravo populacijo varnost cepiva kot v zdravi populaciji minimalno učinkovit titer protiteles proti spike proteinu: > 300 BAU/ml; slabši odgovor pri bolnikih na kemoterapiji
Britanska raziskava 1 (3)	hematološki malignom (kronična mieloična levkemija)	bolniki	16	tarčna terapija s tirozin kinaznimi inhibitorji	Pfizer	humoralni odgovor celični odgovor varnost	37 % bolnikov razvije visok titer nevtralizirajočih protiteles (> 500 BAU/ml), 18,8 % srednjega (201–500 BAU/ml) 60 % ustrezen odgovor CD4+, 80 % ustrezen odgovor CD8+ stranski učinki blagi, pričakovani kot pri zdravi populaciji
Britanska raziskava 2 (4)	hematološki malignom (kronična limfatična levkemija)	bolniki zdravi	299 93	inhibitor Butonove tirozinske kinaze venetoklaks na aktivnem spremljanju (78 %)	Astra Zeneca Pfizer	humoralni odgovor primerjava odgovora med različni cepivi	najslabši humoralni odgovor na aktivni terapiji ali ob progresu humoralni odgovor se izboljša po 2. odmerku ni razlike med cepivi
Izraelska raziskava (7)	solidni rak	bolniki zdravi	202 30	kemoterapija imunoterapija kemoimuno-terapija hormonska in tarčna terapija	Pfizer	humoralni odgovor dinamika titra protiteles	humoralni odgovor se razvije, slabši ob kemoterapiji hitrejši upad titra protiteles pri onkoloških bolnikih

imela dolgotrajen humoralni odgovor (11 mesecev). Protitelesa proti spike proteinu so nekoliko hitreje upadala, titer nevtralizirajočih protiteles pa je ostal stabilen 11 mesecev (kolikor je bila tudi opazovalna doba). Večina okuženih je prebolela okužbo z različico virusa wild type ali alfa. Nevtralizirajoča protitelesa so bila ugotovljena v večjem deležu za ti dve različici, medtem ko je bilo statistično pomembno manjši delež nevtralizirajočih protiteles proti različicama beta in delta. Na drugi strani so imeli **hematološki bolniki** pomembno nižji titer nevtralizirajočih protiteles proti različici virusa wild type. Glede na multivariantno analizo na titer nevtralizirajočih protiteles dejavniki, kot so starost, spol, pridružene bolezni in oblika poteka okužbe (blaga/huda), niso imeli vpliva.

Specifičen T-celični odgovor na SARS-CoV-2 je bil ugotovljen pri večini bolnikov s solidnimi raki (prevladovali so limfociti CD4+). Odgovor s CD4 je bil slabši pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk. Hematološki bolniki so imeli statistično slabši T-celični odgovor, večina sploh ni imela merljivega. Hkrati pa so pri podskupini bolnikov z limfomom na terapiji anti-CD20 (prejeti v zadnjih 12 mesecih) ugotovili pomembno razliko v vrsti imunskega odgovora: večina po okužbi ni razvila nobenega humoralnega odgovora (protitelesa so bila nezaznavna), vendar so imeli višji T-celični odgovor, kar kaže na kompenzatorni imunski odgovor.

Skupino cepljenih bolnikov z rakom (585 bolnikov) so sestavljali bolniki s solidnim rakom (76 %) in bolniki s hematološkim malignomom (24 %). Večina (74 %) je prejela cepivo proizvajalca AstraZeneca, preostali pa proizvajalca Pfizer. 69 % jih ni imelo predhodno potrjene okužbe s SARS-CoV-2, 31 % pa jih je prejelo cepivo po predhodni okužbi.

Po 14 do 16 tednih od polnega cepljenja je 78 % bolnikov imelo nevtralizirajoča protitelesa proti različici wild type. Hkrati so bili deleži bolnikov, ki so razvili tudi nevtralizirajoča protitelesa proti različicam alfa, beta in delta, pomembno manjši (61 %, 53 % in 54 %), kar kaže na to, da je določanje protiteles samo proti različici wild type (del klasičnega kliničnega določanja) premalo specifično in lahko ustvari lažen občutek varnosti po cepljenju. Ugotovili so podobno učinkovitost humoralnega odgovora kot pri cepljenju pri zdravih osebah iz kontrolne skupine.

V skupini cepljenih bolnikov s hematološko boleznijo so bili titri nevtralizirajočih protiteles v primerjavi z bolniki s solidnimi raki signifikano nižji, zlasti proti različicam alfa, beta in delta – proti slednji sploh niso bili zaznavni. Hematološki bolniki, ki so v zadnjem letu prejeli terapijo anti-CD20, niso imeli zaznavnih nevtralizirajočih protiteles.

Celični imunski odgovor je razvilo velik delež (79 % bolnikov) cepljenih onkoloških bolnikov. Poleg tega je bil primeren celični odgovor (CD4+ in tudi CD8+) zaznan pri bolnikih na terapiji anti-CD 20 in je bil primerljiv z odgovorom pri bolnikih, ki je niso prejeli. Pri bolnikih s solidnimi rakavi obolenji, ki so prejeli terapijo z zaviralci kontrolnih točk, je bil statistično pomembno manjši celični odgovor CD4+, vendar ustrezen celični odgovor CD8+ (5).

Nizozemska študija VOICE (6) je preučevala odgovor na cepljenje pri bolnikih s **solidnimi rakavi obolenji**, ki so prejeli različne načine sistemskega zdravljenja: imunoterapijo z zaviralci kontrolnih točk proti PD-1 ali PD-L1 (131 bolnikov), kemoterapijo z radioterapijo ali brez nje (229 bolnikov) in kombinirano kemoimunoterapijo (143 bolnikov). Kot kontrolna skupina so bili vključeni partnerji bolnikov brez rakave bolezni in brez imunosupresivne terapije (240 oseb). Bolnike s prebolelim covidom in hematološkimi obolenji niso vključevali. Cepljenje so izvedli s cepivom mRNA Moderne v razmiku 28 dni.

V kohortah bolnikov je več kot polovica bolnikov imela razsejani rak s srednjo starostjo nekaj nad 60 let, vendar v dobri splošni kondiciji. V kohorti bolnikov, zdravljenih z imunoterapijo, se je skoraj polovica bolnikov zdravila zaradi malignega melanoma, po pogostnosti so sledili urinarni in pljučni raki, približno polovica bolnikov v kohorti s kemoterapijo je imela ali raka dojke ali raka prebavil, medtem ko so skoraj vsi bolniki kohorte na kemoimunoterapiji imeli raka pljuč. Vključeni so bili bolniki, ki so imunoterapijo začeli do 3 mesece pred prvim odmerkom cepiva, ter bolniki, ki so kemoterapijo začeli znotraj 4 tednov pred prvim odmerkom cepiva. Vsi bolniki so imeli potrjeno seronegativnost pred začetkom cepljenja.

Primarni cilj je raziskave je bila serokonverzija (pojav protiteles IgG proti spike proteinu). Meja za serokonverzijo je bila ≥ 10 BAU/ml, določena 28. dan po končanem cepljenju. Ustrezen odgovor je razvilo kar 99 % bolnikov na imunoterapiji, 97 % bolnikov na kemoterapiji (z radioterapijo ali brez nje) ter 100 % bolnikov s kemoimunoterapijo. Kontrolna skupina je bila seropozitivna v celoti.

Ker ni znano, katera koncentracija vezavnih protiteles proti spike proteinu je zaščitna proti okužbi s covidom-19, so opravili še določitev nevtralizacijskih protiteles. Zanje je znano, da so prediktivna za imunsko zaščito pred simptomatsko okužbo s covidom-19. Ugotovili so, da je potreben titer nevtralizirajočih protiteles ≥ 40 . Ta pa je sovpadal s koncentracijo IgG proti spike proteinu 230 (95-odstotni interval zaupanja (180–290) BAU/ml). Zgornjo mejo 95-odstotnega intervala zaupanja so zaokrožili navzgor in tako določili **300 BAU/ml kot prag za ustrezno humoralno zaščito**. Ustrezen humoralni odgovor po drugem odmerku cepiva (> 300 BAU/ml) je razvilo 93 % bolnikov z imunoterapijo, 83 % s kemoterapijo ter 89 % bolnikov s kemoimunoterapijo. Pri kontrolni skupini je bil delež 99-odstoten. Okoli 16 % bolnikov na kemoterapiji torej ni razvilo ustreznega humoralnega imunskega odgovora.

Pri bolnikih, ki niso razvili ustrezne koncentracije vezavnih protiteles, so opravili še testiranje celičnega odgovora na spike protein. Kot metodo so izbrali določanje porasta INF- γ pred cepljenjem in po njem. Skoraj polovica teh bolnikov je razvila ustrezen T-celični odgovor.

Med študijo so beležili tudi neželene učinke cepljenja. Sistemske neželene učinke so bili pogostejši po drugem odmerku cepiva. Spremljali so še 31 vnaprej določenih neželenih učinkov posebnega pomena; med temi so ugotovili tudi 2 primera trombembolije in 1 primer Stevens-Johnsonovega sindroma. Med študijo je prišlo do 10 smrti, ki pa so bile pripisane progresu osnovne onkološke bolezni ter zapletom ob specifičnem onkološkem zdravljenju. Zaključili so, da je cepljenje pri bolnikih s solidnimi raki na imunoterapiji, kemoterapiji in kemoimunoterapiji varno in 'neinferiorno' glede na kontrolno skupino zdravih oseb. Mejo vezavnih protiteles proti spike proteinu SARS-CoV-2 > 300 BAU/ml so opredelili kot ustrezen odziv na cepljenje.

Serokonverzijo pri bolnikih s solidnimi raki na različnih načinih zdravljenja je preiskovala tudi izraelska raziskava (7). Med bolniki s solidnimi tumorji na aktivnem zdravljenju (202), ki so covid-19 ali preboleli in bili nato tudi cepljeni ali so bili samo cepljeni, so merili humoralni odgovor. Bolniki so prejeli kemoterapijo (96), imunoterapijo – z zaviralci kontrolnih točk (52), biološko (46) ali hormonsko terapijo (12), od tega je imelo 33 % bolnikov zgodnji rak, preostali pa razsejani rak. Za primerjavo so bili zdravi zdravstveni delavci (30), ki so bili cepljeni. Vsi so prejeli cepivo mRNA. Humoralni odgovor so spremljali z merjenjem protiteles proti spike proteinu. Vrednost > 19 AU/ml so opredelili kot ustrezen odgovor na cepljenje.

Humoralni odgovor pri bolnikih, ki so bili cepljeni, je bil 87-odstoten. Pri bolnikih po pre-bolem covidu, ki so bili nato cepljeni, je imelo humoralni dogovor 89 %. Pri kontrolni skupini je bil delež 100-odstoten. Samo cepljeni bolniki na kemoterapiji so v primerjavi z drugimi načini zdravljenja imeli statistično slabši humoralni odgovor (81 % proti 96 %). Drugi parametri (starost, stadij bolezni, pridružene bolezni in podobno) se niso izkazali za statistično pomembne. Skupina bolnikov s kemoterapevtskim zdravljenjem, ki so preboleli okužbo s covidom-19 in nato bili še cepljeni, pa je bila seropozitivna v 100 %, kar pa so preiskovalci pripisali selekcijski pristranskosti. Med spremljanjem (3 mesece od drugega odmerka cepiva ali od okužbe) pri kontrolni skupini niso ugotovili pomembnega padca titra protiteles, medtem ko so pri bolnikih ugotovili konstanten, statistično pomemben padec protiteles. Raziskava poleg majhnega števila vključenih bolnikov nima še dovolj dolgega spremljanja.

Krovne onkološke organizacije, kot so ESMO, ASCO (American Society for Clinical Oncology) in NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ob novih spoznanjih sproti po-sodobljajo priporočila za cepljenje onkoloških bolnikov (8–10). Večina zdravnikov seveda zanima, v katerem delu cikla je varno cepiti. Najbolje to opredeljujejo priporočila NCCN (8). Granulocitopenija sama po sebi ne vpliva na imunološki odgovor (ki je posredovan z limfociti), zato se lahko cepi ne glede na dan v ciklu terapije. To velja za vse solidne rake, hematološke rake na vzdrževalni terapiji in hematološke rake z odpovedjo kostnega mozga, pri katerih je možnost izboljšanja omejena ali je ni. Pri hematoloških bolnikih z intenzivno kemoterapijo je treba počakati do ponovne rasti granulocitov. Po transplantaciji (alogeni, avtologni) ter celični terapiji (na primer CAR-T) se počaka 3 mesece (8).

ZAKLJUČKI

Pri bolnikih s **solidnimi raki**, ki so na aktivnem zdravljenju (kemoterapiji, imunoterapiji ali kemoimunoterapiji), je cepljenje z dostopnimi registriranimi cepivi učinkovito. Razvijejo primerljivo humoralno in celično imunost kot zdravi prostovoljci brez imunske oslabelosti, čeprav so določene razlike v učinkovitosti glede na vrsto zdravljenja. V nekaterih manjših raziskavah so bolniki na kemoterapiji razvili nekoliko slabši humoralni odgovor. Nekoliko slabši celični odgovor (CD4+) razvijejo bolniki na imunoterapiji (z zaviralci kontrolnih točk). Pri bolnikih s **hematološkimi obolenji**, ki so povezana z znatno imunsko pomanjkljivostjo že po naravi bolezni (denimo kronična limfatična levkemija) ali zaradi zdravljenja (na primer terapija s tarčnimi zdravili anti-CD20 in zaviralci Brutonove kinaze), je humoralni odziv bistveno slabši, vendar pa je zaznan celični odziv. Oba sta pomembna pri obvladanju okužbe s SARS-CoV-2. Zelo pomembna ugotovitev je tudi, da so onkološki bolniki, ki so predhodno preboleli okužbo, imeli bistveno boljši humoralni odgovor kot tisti, ki so bili cepljeni in brez predhodne okužbe. Tudi pri hematoloških bolnikih, ki razvijejo slab humoralni odgovor, se nadaljnje cepljenje s tretjim odmerkom zdi smiselno, saj se imunski odgovor vsaj deloma razvije in je po vsakem cepljenju večji. V nekaterih raziskavah so ugotavljali, da titer protiteles pri onkoloških bolnikih hitreje upada kot pri splošni populaciji. Potrebne so še nadaljnje raziskave, ki bi potrdile, ali je mejna koncentracija protiteles proti spike proteinu > **300 BAU/ml pri solidnih rakih** dovoljšnja zaščita, ko nadaljnje cepljenje še ne bi bilo potrebno.

LITERATURA

1. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):49.
2. Burton DR, Williamson RA, Parren PW. Antibody and virus: binding and neutralization. *Virology.* 2000 Apr 25;270(1):1-3.
3. Harrington P, Doores KJ, Radia D, O'Reilly A, Lam HPJ, Seow J, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2021 Sep;194(6):999-1006.
4. Parry H, McIlroy G, Bruton R, Ali M, Stephens C, Damery S, et al. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Blood Cancer J.* 2021 Jul 30;11(7):136.
5. Shepherd STC, Fendler A, Au L, Byrne F, Wilkinson K, Wu M, et al. 15570 Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection and vaccination in cancer patients: The CAPTURE study. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32:S1129.
6. Oosting S, Van der Veldt AAM, GeurtsvanKessel CH, Fehrmann RSN, van Binnendijk RS, Dingemans AC, et al. Vaccination against SARS-CoV-2 in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemo-immunotherapy for solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32: (suppl_5): S1283-S1346.
7. Grinshpun A, Rottenberg Y, Ben-Dov IZ, Djian E, Wolf DG, Kadouri L. Serologic response to COVID-19 infection and/or vaccine in cancer patients on active treatment. *ESMO Open.* 2021 Sep 27;6(6):100283.
8. NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination. Recommendations of the National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Pridobljeno 17.10.2021 s spletne strani <https://www.nccn.org/covid-19>.
9. COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. Pridobljeno 17.10.2021 s spletne strani <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
10. COVID-19 Vaccines & Patients with Cancer. Pridobljeno 17.10.2021 s spletne strani <https://www.asco.org/covid-resources/vaccines-patients-cancer>.

© Avtor(ji). To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva 4.0.

© The author(s). This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>