

# ZALECENIA KONSULTANTÓW KRAJOWYCH W SPRAWIE SZCZEPIEŃ PRZECIWKO SARS-COV-2 U DZIECI Z CHOROBIAMI NOWOTWOROWYMI LUB PO PRZESZCZEPIENIU KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH

## RECOMMENDATIONS OF NATIONAL CONSULTANTS ON VACCINATION AGAINST SARS-COV-2 IN CHILDREN WITH MALIGNANCIES OR AFTER HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION

Jan Styczyński, Sylwia Kottan

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

### STRESZCZENIE

W związku z narastającą liczbą zakażeń SARS-CoV-2 i ryzykiem poważniejszego przebiegu COVID-19 u zdrowych dzieci należy wnioskować, że pacjenci pediatryczni z dysfunkcjami immunologicznymi mogą być tym bardziej narażeni na ciężki przebieg choroby, ze zgonem łącznie. Dlatego niezwykle ważne jest opracowanie i promowanie szczepień ochronnych w tej szczególnej grupie. Niniejsza propozycja Konsultantów krajowych w dziedzinie hematologii i onkologii dziecięcej oraz immunologii klinicznej opiera się głównie na rekomendacjach ECIL-9. Ze względu na zdobywaną wiedzę i szybko zmieniające się rekomendacje różnych gremiów [np. *Center for Disease Control (CDC)*, *Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)*] konieczna jest stała aktualizacja zaleceń, a także indywidualna ocena bilansu ryzyko/korzyść w odniesieniu do pacjentów ze szczególnie dużym ryzykiem słabej odpowiedzi poszczepiennej.

**Słowa kluczowe:** dzieci, szczepienia, COVID, choroby nowotworowe, przeszczepienie, HCT

### ABSTRACT

With accumulating data on severe course of SARS-CoV-2/COVID-19 infection in children, it should be taken into account that immunocompromised patients are at increased risk of complications and death due to this disease. Currently vaccination is the only option to prevent the disease. Nowadays more and more data are coming on vaccination in children and in patients with immune deficiencies. In this paper, Polish National Consultants in pediatric oncology and hematology and clinical immunology present recommendations on vaccination in children with malignancies or after hematopoietic cell transplantation. These recommendations are based on ECIL-9 guidelines, adopted to national situation and updated with the latest information. With the fast changing knowledge and statements provided by *Center for Disease Control (CDC)*, *Food and Drug Administration (FDA)* and *European Medicines Agency (EMA)*, such recommendations need to be regularly updated. Nevertheless, individual risk/benefit ratio should be always assessed for each patient, particularly in the case of the risk of poor immunological response to immunization.

**Key words:** children, vaccination, COVID, malignancies, transplantation, HCT

## WSTĘP

W związku z prowadzonym programem szczepień przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 i chorobie koronawirusowej COVID-19 przedstawiamy zalecenia dotyczące przeprowadzania szczepień u dzieci z chorobami nowotworowymi lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Poniższe rekomendacje zostały przygotowane przez Konsultantów krajowych w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz w dziedzinie immunologii klinicznej na podstawie rekomendacji ECIL-9 (*European Conference on Infections in Leukemia*) (<https://ecil-leukaemia.com/en/resources/resources-ecil>), przygotowanych z udziałem autorów.

## SYSTEM REKOMENDACJI

**Tabela I.** System rekomendacji Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej

**Table I.** System of recommendations of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology

Siła rekomendacji	
Definicja	Definicja
Stopień A	Silna rekomendacja
Stopień B	Umiarkowana rekomendacja
Stopień C	Słaba rekomendacja
Stopień D	Rekomendacja negatywna
Jakość danych	
Definicja	Definicja
Poziom I	Dowody oparte na co najmniej 1 badaniu randomizowanym
Poziom II	Dowody oparte na co najmniej 1 dobrze przeprowadzonym badaniu klinicznym bez randomizacji; z analizy kohortowej; z innych publikacji lub raportów
Poziom III	Dowody oparte na opisach przypadków lub opiniach zespołów ekspertów

## REKOMENDACJE OGÓLNE DLA DZIECI Z CHOROBIAMI NOWOTWOROWYMI

- Aktualnie nie ma zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa szczepionek anty-COVID mRNA lub wektorowych wobec pacjentów z chorobami nowotworowymi, niepoddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych (*hematopoietic cell transplantation – HCT*).
- Z wyjątkiem sytuacji szczególnych, w których oczekiwana odpowiedź poszczepienna jest bardzo niska, pacjenci z chorobami nowotworowymi powinni otrzymać pełny program

szczepień z zastosowaniem najszybciej dostępnej szczepionki (AII).

- Aktualne dane (z badań nierandomizowanych) wskazują lepszą odpowiedź po 2-krotnym szczepieniu szczepionką mRNA niż szczepionką Ad26.COV2.S [1] oraz szczepionką mRNA1273 niż szczepionką BNT162b2 [2, 3]. Z powodu braku perspektywnych badań porównawczych nie można dać jednoznacznych rekomendacji co do wyboru szczepionki. Wybór szczepionki powinien być zgodny z oficjalnymi rekomendacjami EMA i rekomendacjami krajowymi.
- U pacjentów, którzy byli szczepieni przed terapią nowotworową lub w jej trakcie, należy wykonać oznaczenie miana przeciwciał anty-SARS-CoV-2 po 6 miesiącach od zakończenia leczenia i wykonać szczepienie przypominające w przypadku niskiego miana (BIII).
- Jeśli chodzi o zalecenia krajowe rekomendujące szczepienie wzmacniające w całej populacji dorosłych oraz u dzieci, należy je realizować także u pacjentów onkologicznych, niezależnie od miana przeciwciał.
- Biorąc pod uwagę niski odsetek odpowiedzi i heterogenność odpowiedzi poszczepiennej w różnych chorobach nowotworowych i stosowanych terapiach, można rozważyć oznaczenie miana przeciwciał anty-SARS po 3-5 tygodniach po ostatniej dawce.

## ZALECENIA DLA PACJENTÓW Z CHOROBIAMI LIMFOPROLIFERACYJNYMI LUB OSTRYMI BIAŁACZKAMI

W sytuacji niskiego zagrożenia epidemicznego prawdopodobnie można zaniechać szczepień w następujących sytuacjach:

- pacjenci leczeni przeciwciałami anty-CD20 i w okresie 6-12 miesięcy po ostatniej dawce (DII);
- hipogammaglobulinemia ( $\leq 4$  g/l);
- limfopenia ( $< 500/\mu\text{l}$ ).

Pozostali chorzy powinni być szczepieni tak wcześnie, jak to możliwe, zgodnie z przyjętymi schematami (AII).

W sytuacji wysokiego zagrożenia epidemiologicznego należy założyć, że korzyści wynikające ze szczepienia mogą przewyższać ryzyko związane z jego realizacją. Jeśli pacjent albo jego opiekun prawny wyrażą wolę szczepienia, nie należy im tego odmawiać. Ze względu na spodziewaną słabą odpo-

wiedź poszczepienną należy zastosować szczepionkę o najwyższej skuteczności i po zakończeniu cyklu podstawowego podać dawkę dodatkową.

## REKOMENDACJE DLA PACJENTÓW PO HCT

- Pacjenci po HCT powinni otrzymać szczepienie przeciwko COVID-19 (AII).
- Zaleca się, aby szczepienie rozpocząć co najmniej po 6 miesiącach po HCT, o ile ryzyko transmisji wirusa SARS-CoV-2 w środowisku jest niskie (BII).
- Wcześniejsze szczepienie należy wykonać, jeśli występuje wysoka zakaźność lub transmisja SARS-CoV-2 w środowisku. Wiąże się ono z prawdopodobieństwem słabszej odpowiedzi poszczepiennej (BIII).
- Istnieje ryzyko nasilenia albo wywołania GVHD (*graft-versus-host disease*, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi) u pacjentów po allo-HCT. Ryzyko to należy wziąć pod uwagę, podejmując decyzję o czasie szczepienia (BIII).
- Około 20-30% pacjentów nie odpowiada lub słabo odpowiada na 2 dawki szczepionki mRNA, dlatego należy rozważyć podanie trzeciej dawki, zgodnie z rekomendacjami krajowymi. Aktualnie brak danych o pacjentach po HCT.
- Oporając się na danych z innych szczepień, można domniemywać, że odporność uzyskana z zakażenia SARS-CoV-2 lub ze szczepienia przed HCT zostanie utracona w wyniku przeprowadzenia transplantacji. Nie ma jednak danych na ten temat. Po uwzględnieniu oceny zysk/ryzyko wydaje się logiczne, żeby tacy pacjenci otrzymali ponownie pełny program szczepienia po transplantacji (BIII).

## SZCZEPIENIA U DAWCÓW HCT

Nie ma specyficznych rekomendacji szczepienia dawców, innych niż ochrona samego dawcy. Poprzednie szczepienia dawcy mogą zredukować ryzyko zagrożenia samego zabiegu donacji.

## PACJENCI LECZENI CAR-T

Nie ma rekomendacji z powodu braku opublikowanych danych. Chorych poddanych terapii CAR-T (*chimeric antigen receptor*) uznaje się za szczegól-

nie narażonych na ryzyko poważnego przebiegu COVID-19, dlatego CDC zaleca, aby kwalifikować ich do szczepień 12 tygodni od zastosowania CAR-T.

## ZALECENIA DLA WSZYSTKICH PACJENTÓW Z CHOROBIAMI NOWOTWOROWYMI, PO HCT I PO CAR-T

- Pacjentów z chorobami nowotworowymi po przebytych zakażeniu COVID-19 należy szczepić według pełnego programu (AIII).
- Biorąc pod uwagę słabą odpowiedź pacjentów z chorobami nowotworowymi po pierwszej dawce, nie należy opóźniać terminu drugiej dawki (BII).
- Niezależnie od odpowiedzi poszczepiennej pacjentów z chorobami nowotworowymi należy poinformować o ciągłym ryzyku COVID-19 pomimo przeprowadzonego szczepienia i powinni oni zachować zasady higieny oraz dystans społeczny w swoim środowisku (BII).
- Szczepienie najbliższych członków rodziny pacjentów hematologicznych jest silnie rekomendowane (AII).
- Nie ma danych o utrzymywaniu się odpowiedzi po szczepieniu w tej populacji, niezależnie od stosowanego leczenia przeciwnowotworowego.
- Pacjenci powinni otrzymać trzecią dawkę szczepionki zgodnie z zaleceniami krajowymi. Korzyści i ryzyko dla tej populacji pacjentów nie są znane.

## SZCZEGÓLNE UWARUNKOWANIA DLA DZIECI I MŁODZIEŻY

- Nie ma danych dla dzieci i młodzieży z chorobami nowotworowymi lub po HCT, poza danymi o bezpieczeństwie szczepień u 32 nastolatków i młodych dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną (12-29 lat) z wcześniej udokumentowaną alergią na PEG-asparaginazę i szczepionych 2 dawkami szczepionki BNT162b2, u których nie wystąpiła alergia na szczepionkę [4].
- Dane o szczepieniu zdrowych dzieci są zbierane; po potwierdzeniu bezpieczeństwa i skuteczności szczepień w tej populacji pełny program szczepień najbliższych członków rodziny dzieci z chorobami nowotworowymi ma najwyższe znaczenie.

- Gdy tylko którakolwiek szczepionka uzyska zatwierdzenie przez EMA u zdrowych dzieci (FDA: od wieku 5 lat, 30.10.2021), dzieci z chorobami nowotworowymi powinny być szczepione zgodnie z rekomendacjami krajowymi adekwatnie do zakresu wieku.
- Czynniki wpływające na odpowiedź poszczepienną u dorosłych mają zastosowanie również u dzieci. Potrzebne są badania prospektywne w tej populacji pacjentów.
- Należy zbadać wybór optymalnej szczepionki (mRNA vs szczepionki wektorowe vs inne).
- Należy zbadać wybór optymalnego czasu szczepienia dla dzieci z chorobami nowotworowymi i fazy leczenia.
- Strategia podwójnej dawki.
- Należy zbadać zasadność trzeciej dawki podanej bezpośrednio po zakończeniu podstawowego szczepienia w celu poprawy odpowiedzi (*extended dose*).
- Należy zbadać zasadność dodatkowej dawki jako przeciwdziałającej słabnącej odpowiedzi (*booster dose*).
- Heterologiczne szczepionki: pierwotna i przypominająca (*prime-boost*).

### OBSZARY DO ZBADANIA W CELU POPRAWY SKUTECZNOŚCI SZCZEPIEŃ PRZECIWKO COVID U PACJENTÓW Z CHOROBIAMI NOWOTWOROWYMI

- Powinny być przeprowadzone prospektywne badania kliniczne.

## PIŚMIENNICTWO

1. Thakkar A., Gonzalez-Lugo J.D., Goradia N. i wsp.: Seroprevalence rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell* 2021; 39 (8): 1081-1090. e2.
2. Greenberger L.M., Saltzman L.A., Senefeld J.W. i wsp.: Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell* 2021; 39 (8): 1031-1033.
3. Greenberger L.M., Saltzman L.A., Senefeld J.W. i wsp.: Anti-spike antibody response to SARS-CoV-2 booster vaccination in patients with B cell-derived hematologic malignancies. *Cancer Cell* 2021; 39 (10): 1297-1299.
4. Mark C., Gupta S., Punnett A. i wsp.: Safety of administration of BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech) COVID-19 vaccine in youths and young adults with a history of acute lymphoblastic leukemia and allergy to PEG-asparaginase. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (11): e29295.

### Adres do korespondencji:

**Prof. dr hab. n. med. JAN STYCZYŃSKI**

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii,  
Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika,  
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. A. Jurasza  
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl

**Konflikt interesów:** Autorzy byli uczestnikami różnych paneli ECIL.