

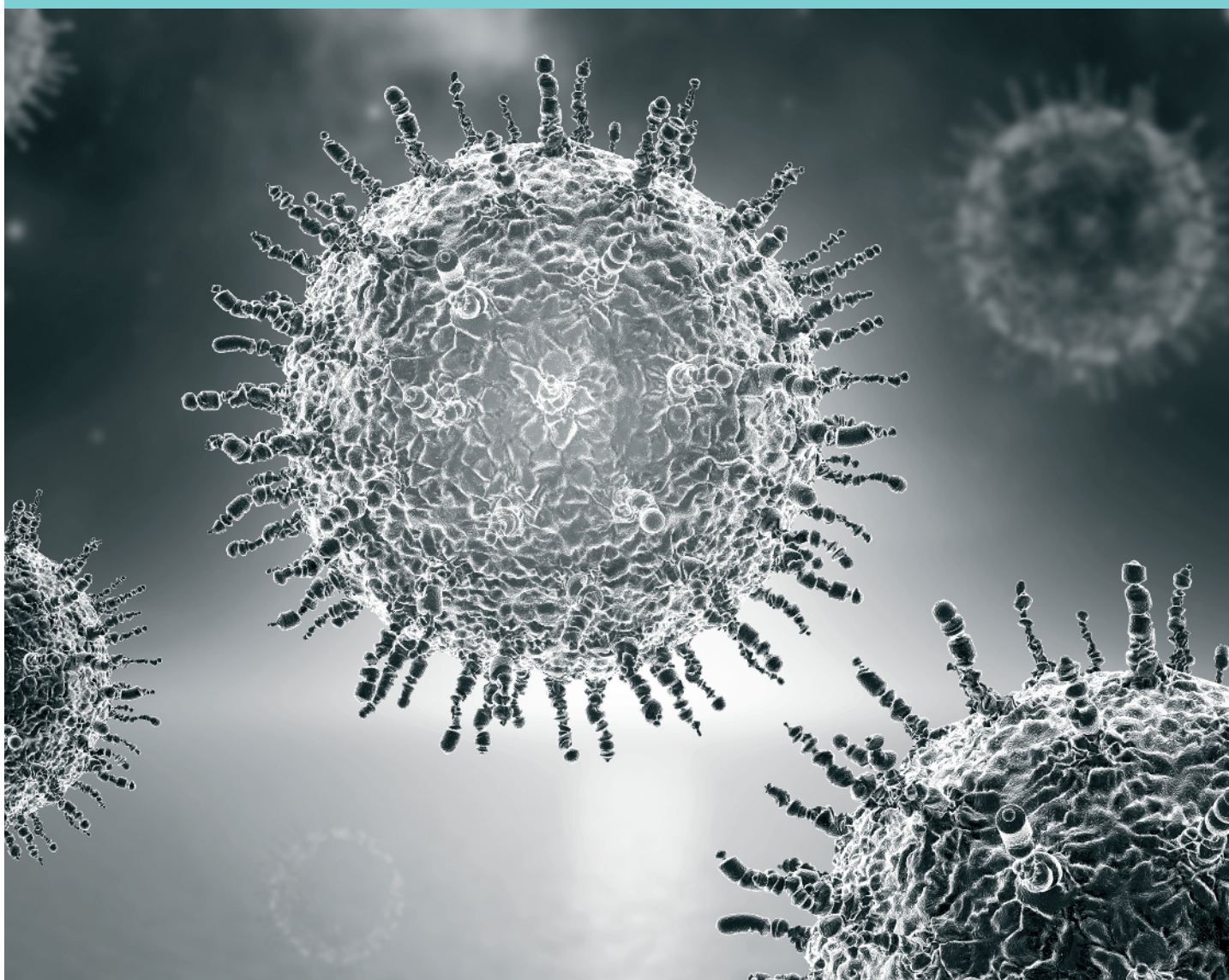
AZ EURÓPAI MÁJKUTATÓ TÁRSASÁG

(EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, EASL)

ÁLLÁSFOGLALÁSA

A COVID-19 VAKCINÁK KRÓNIKUS MÁJBETEGEK BEN,
HEPATOBIILARIS DAGANATBANBAN SZENVEDŐ,
ÉS MÁJTRANSZPLANTÁLT BETEGEKNÉL TÖRTÉNŐ
ALKALMAZÁSÁRÓL

A hivatalos
felülvizsgáló
és jóváhagyó az



A fordítást készítették

**DELiver Hepatológiai Kutatócsoport,
Debrecen**

Kapcsolattartó fordító:
Prof. Dr. Papp Mária MTA doktor
papp.maria@med.unideb.hu

ERN RARE-LIVER Társult Centrum
Debreceni Egyetem
Klinikai Központ

Debreceni Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
Belgyógyászati Intézet
Gastroenterológiai Tanszék

4032 Magyarország
Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) nemrégiben készített becslése szerint a súlyos akut légzési szindróma koronavírus 2 (SARS-CoV-2) világjárvány, amely 2019-ben Kínából indult, világszerte elterjedt, és 2021 januárjáig csaknem 100 millió embert fertőzött meg. Krónikus májbetegségben (CLD) szenvedő betegeknél - különösen a májcirrhosisban, a máj-, és epeutak rosszindulatú daganataiban szenvedőknél, a májtranszplantációra várók között és a májtranszplantáción átesett immunszupprimált egyéneknél - a fertőzések kockázata általánosságban véve megnövekedett, ami viszont megnövekedett mortalitáshoz vezethet. Ez a helyzet a SARS-CoV-2 fertőzés esetében is, ahol különösen a cirrhosisban szenvedő betegeknél fennáll a súlyos lefolyású COVID-19-betegség kockázata. Ezért a krónikus májbetegségben szenvedő betegek mihamarabbi immunizálása a különféle kórokozókkal szemben, köztük a SARS-CoV-2 vírussal szembeni védőoltás lehető legkorábban történő beadása, fontos védőintézkedésnek számít. Azonban ezeknél a betegeknél, az immunválasz károsodása miatt, az immunizációval elérhető azonnali és hosszú távú védelem hiányos lehet. A jelenlegi koronavírus világjárvány számos lehetséges SARS-CoV-2 elleni védőoltás kivételesen

gyors kifejlesztéséhez vezetett. Ezen SARS-CoV-2 vakcinajelöltek egy része már túljutott a III-as fázisú, placebokontrollált klinikai vizsgálatokon, egészséges alanyokon, igazolva az oltóanyagok rövid távú biztonságosságát, immunogenitását és hatékonyságát. Habár az Egyesült Államokban és Európában a szabályozó hatóságok már jóváhagyták néhány oltóanyag klinikai használatát, még nincs információ az immunogenitásra, a védelem időtartamára és a hosszú távú biztonságosságra vonatkozóan, krónikus májbeteg, cirrhosisban, hepatobiliaris rákban szenvedő betegek és májtranszplantáltak esetében. A jelen áttekintő közlemény általánosságban véve összefoglalja az oltások biztonságosságára, immunogenitására és hatékonyságára vonatkozó adatokat, ebben a betegpopulációban, és megvitatja ezen ismeretek következményeit az új SARS-CoV-2 vakcinák bevezetésével kapcsolatban.

© 2021. Európai Májkutató Társaság (European Association for the Study of the Liver, EASL). Kiadja: Elsevier B.V. Minden jog fenntartva.

Kulcsszavak: cirrhosis; májtranszplantáció; vakcina; influenza; COVID-19; SARS-CoV-2.

A VAKCINÁK HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSÁGA KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGBEN SZENVEDŐ BETEGEKNÉL, BELEÉRTVE A MÁJ-, ÉS EPEÚT-EREDETŰ (HEPATOBILIARIS) RÁKOT IS

A krónikus májbetegség alapjában véve fokozott fertőzésveszélynek vannak kitéve.¹ Az egyéni kockázat azonban a krónikus májbetegség etiológiájától, társbetegségek jelenlététől, az egyidejűleg alkalmazott más gyógyszeres kezelés(ek)től és a májbetegség stádiumától függ.

Továbbá a krónikus májbetegség és az életkor előrehaladtával, az egyes vakcinák által közvetített antigénekre adott immunválasz és a velük szembeni immunmemória csökken.²

Ezenkívül az alkoholfogyasztáshoz társult májbetegségben, krónikus májbetegségben és cirrhosisban (etiológiától függetlenül) szenvedő betegeknél, az oltásra adott immunválasz károsodott lehet (1. táblázat), pl. a hepatitis B elleni védőoltásra adott válasz elégtelen, vagy csekély.^{3,4} Az együttesen szedett egyéb gyógyszerek is lehetnek a védőoltásokra adott károsodott, vagy megváltozott immunválasz okozói, pl. autoimmun hepatitisben szenvedő betegeknél, akik immunszuppresszív szereket szednek, az immunszuppresszió a hepatitis B elleni védőoltásra adott szerokonverziós ráta csökkenéséhez és alacsonyabb anti-HBs-titerekhez vezet.⁵

Az oltásra adott választ befolyásoló fontos tényezőnek számít a krónikus májbetegségben szenvedő betegek esetében a társbetegségek megléte, azaz olyan anyagcsere-betegségek, mint pl. a diabetes mellitus, steatohepatitis és az elhízás vagy krónikus vesebetegség (hemodialízis), valamint a lisztérzékenység, melyeket kapcsolatba hozták a csökkenő oltási választással, standard hepatitis B oltás esetén.^{3,4} Ez esetben ma már új, Pre-S1 / Pre-S2 epitópokat, vagy stimulálóbb hatású adjuvánsokat tartalmazó vakcinakészítmények állnak ren-

delkezésre abból a célból, hogy javítsák, vagy megkerüljék a hagyományos HBV vakcinákkal szembeni hipo-reaktivitást.⁶⁻⁸ A védőoltás sikerességének egyik legfontosabb tényezője a krónikus májbetegség stádiuma az immunizáció idején. Egyrészt a cirrhosisban szenvedő betegek fogékonyabbak a fertőzésekkel és azok következményeivel szemben,¹ másrészt a védőoltásra adott válasz veszélybe kerülhet, ami a cirrhosisal összefüggő immunműködési zavarral magyarázható (ld. az áttekintést⁹).

Míg a hepatitis A, a hepatitis B, a szezonális influenza és a streptococcus pneumoniae vakcinák biztonságosságáról és immunogenitásáról rendelkezésre állnak adatok krónikus májbetegségben (1. táblázat), nincs elegendő adat a hepatobiliaris rákban szenvedő betegek vakcinaválaszát illetően.

Tekintettel arra, hogy a hepatocelluláris karcinómában szenvedő betegek gyakran cirrhosisban is szenvednek, az oltásokra adott válasz várhatóan elégtelen. Ezenkívül más ráktípusok esetén is ismert, hogy az oltásra adott immunválasz az életkortól, a társbetegségektől, a betegség alapjául szolgáló ráktípustól és az alkalmazott kemoterápiától függően gyengébb lehet (ld. az áttekintést¹⁰). Fontos, hogy az influenzaoltások az alkalmazott kemoterápiás szerek mellett is biztonságosnak tűnnek, és az oltás előnyei meghaladják a védőoltás beadásából eredő kockázatot.¹¹ Felmerül a kérdés, hogy adható-e vakcina olyan betegnek, aki immunellenőrzőpont-gátló (ICI) kezelésben részesül, mert aggodalomra ad okot, hogy az oltás esetlegesen növelheti az immunrendszerrel összefüggő nemkívánatos események előfordulását.¹² Azonban az ICI teräpi-

ában részesülő betegeknel, a szezonális influenza oltás biztonságosságát vizsgáló legújabb tanulmányok nem mutattak ki biztonságossági aggályokat, hanem azt állapították meg, hogy az immunrendszerrel összefüggő nemkívánatos események hasonló arányban fordulnak elő, mint amit a klinikai vizsgálatokban megfigyeltek.^{13, 14} Ezenkívül a terápiás RNS alapú rákellenes vakcinákat korai klinikai vizsgálatok során tesztelik különböző daganatos betegekben, beleértve az ICI-vel kezelt

betegeket, és biztonságossággal kapcsolatos aggályok mind- eddig nem merültek fel.¹⁵⁻¹⁷ Végül meg kell jegyezni, hogy egyelőre nincsenek megerősített információink az új COVID-19 vakcinák tolerálhatóságáról, immunogenitásáról és biztonságosságáról krónikus májbeteg- geknél, beleértve a máj-, és epeúti betegségben szenvedőket is.¹⁸

1. táblázat. A vakcinák hatékonysága krónikus májbetegségben szenvedő betegeknel (példák)

Oltóanyag	Az oltóanyagra adott válasz krónikus májbetegségben szenvedő betegeknel	Hiv.
Szezonális influenza elleni vakcina	A cirrhosisban szenvedő betegeknel (n=20) alacsonyabb volt az adjuvált trivalens influenza vakcinára adott válaszarány (75-85% szemben a 100%-kal), mint az egészséges kontrolloknál (n=8). Nem jelent biztonsági kockázatot. 12 tanulmány metaanalízise; a hatékony antitestválasz csökkentheti az összes okból történő kórházi kezelés kockázatát krónikus májbetegségben szenvedő betegeknel (a legtöbb beteg krónikus vírusos hepatitisben szenvedett).	19 20
Streptococcus pneumoniae vakcina	A cirrhosisban szenvedő betegeknel (n=45) jelentősen megnőtt az IgA és az IgG antitestek mennyisége a 23 valens pneumococcus vakcina beadása után 1 hónappal a kiindulási értékekhez képest, ugyanakkor az IgA és az IgM szintek csökkenése nagyobb mértékű volt a kontrollokhoz képest 6 hónappal az immunizáció után.	21
Hepatitis A vakcina	A szérum anti-HAV koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt a dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknel (n=35), szemben a cirrhosisos betegekben mértekkel (n=49). A Child-Pugh szerinti A osztály- ba tartozó (kompenzált cirrhosis) betegek antitest válaszaik megfelelőek voltak (71% az első, és 98% az emlékeztető oltás után). A Child-Pugh osztály volt az egyetlen tényező, amely előrejelezte az oltásra adott választ.	22
Hepatitis B vakcina	Krónikus májbetegségben szenvedő betegeknel (n=166, 34% cirrhosis) alacsonyabb volt az antitest arány. Az Engerix-B-vel oltott 34 cirrhotikus beteg közül kilenc (26%), a HepisavB-t kapó 22 cirrhotikus betegből 10 (45%) szerzett immunitást. 11 tanulmány szisztematikus áttekintése: A krónikus hepatitis C vírusfertőzésben szenvedő betegeknel alacsonyabb a szerokonverzió aránya az egészséges kontrollokhoz képest, mind a cirrhotikus, mind a nem cirrhotikus betegek esetében. A májtranszplantációs várólistán lévő cirrhosisban szenvedő betegeknel (n = 49) alacsony volt az antitest- válasz-arány (28%), szemben az egészséges kontrolloknál tapasztalt 97%-os értékkel (n = 113). A várólistán lévő cirrhosisban szenvedő betegeknel (n = 62) alacsony volt az antitestválasz (44% az első oltás után, 62% pedig a 2. után)	23 24 25 26

A VAKCINÁK HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA SZERVÁTÜLTETETT BETEGEKNÉL

A szervátültetett (solid organ transplant, SOT) recipiensek fokozott fertőzésveszélynek vannak kitéve a graft kilökődésének megakadályozásához szükséges immunosuppresszív terápia miatt. Ezenkívül a fertőzések súlyosabbak lehetnek a transzplantált betegeknel, mint az immunkompetens (megfelelő immunitással rendelkező) egyéneknél.²⁷ Ezért az oltás egy fontos intézkedés a fertőzések és azok következményeinek megelőzése terén. A vakcinák immunogenitása azonban a szervátültetett betegekben alacsonyabb, mint az immunkompetens egyéneknél, krónikus (alap)betegségük és a transzplantációt követően alkalmazott immunosuppresszív terápia miatt, ami csökkentheti ezen betegek immunizációra adott immunválaszát (2. táblázat). Az immunosuppresszió minősége és dózisa minden bizonnyal fontos tényező, amely befolyásolja az oltásra adott választ. Ezért fontos az oltás időzítése, ajánlott az oltóanyagot a transzplantáció előtt beadni, ideális esetben a krónikus májbetegség^{28,29} nagyon korai szakaszában, de legkésőbb a transzplantációs várólistára történő felvételkor. Van némi bizonytalanság az élő, attenuált vakcinák transzplantált recipiensek részére történő beadásával kapcsolatban, következésképpen a transzplantáció után általában kerülnek az élő, attenuált vakcinákkal történő immunizációt. Mégis, egy

metaanalízis szerint, egyes élő, attenuált vakcinákkal történő oltások viszonylag biztonságosak és hatékonyak gyermek és felnőtt szervtranszplantált betegek esetében.³⁰ Ennek ellenére az átültetést követően, élő, attenuált vakcinákkal történő immunizálást rendszerint csak gondos kockázat-haszon elemzést követően végeznek, és nem az immunosuppresszió csúcsán. Ez a dilemma részben elkerülhető a transzplantáció előtti kanyaró, mumpsz és varicella elleni antitest-titer ellenőrzéssel, és a transzplantáció előtt a megfelelő védőoltás beadásával.

A transzplantáció után, az intenzív immunosuppresszió időszakaiban, azaz az első 3-6 hónapban általában nem ajánlott a védőoltások beadása, mivel az immunválasz ekkor várhatóan csökkent mértékű lesz.²⁸ Minthogy a transzplantált betegek, a korai transzplantáció utáni időszakban nem biztos, hogy megfelelő immunvédekezésre képesek az oltásokkal megelőzhető betegségekkel szemben - az immunválasz károsodása vagy a hiányos oltási státusz miatt - éppen ezért javasolt, hogy a szervátültetett betegekkel és a transzplantációra várókkal egy háztartásban élő kontaktok, valamint a transzplantációs központok egészségügyi dolgozói be legyenek oltva olyan fertőző betegségek ellen, mint például az influenza, kanyaró,

mumpsz, számarköhögés (pertussis), bárányhimlő és hepatitis B infekció, amennyiben a specifikus immunitásuk hiányzik.^{28,29} Ugyanez az elővigyázatosság érvényes a rendelkezésre álló COVID-19 vakcinákra is.

A vakcinával megelőzhető betegségek esetében az immunmemória idővel csökken a transzplantált betegekben, ezért további vakcinadózisok beadása mérlegelendő a szerológiai követés eredményétől függően. A vakcina biztonságosságának egy másik aspektusa az a feltételezés, hogy a védőoltásokra adott immunválasz stimulálhatja az immunológiai kilökődési

reakciókat. Legjobb tudomásunk szerint azonban jelenleg nincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az ajánlott standard vakcinák allograft-kilökődéshez vezetnének a szervtranszplantáltakban.³¹ Habár rendelkezésre állnak adatok a legtöbb, szervtranszplantáltaknak ajánlott vakcinával kapcsolatosan (2. táblázat), egyelőre azonban nincsenek megerősített információink a COVID-19 vakcinák tolerálhatóságára, reaktogenitására, immunogenitására és általános biztonságossági tényezőire vonatkozóan, szervtranszplantált betegekben, figyelembe véve a III-as fázis szerinti vizsgálatokat.¹⁸

2. táblázat. A védőoltások hatékonysága és biztonságossága transzplantált betegekben (példák).

Oltóanyag	A vizsgálat / populáció típusa	A transzplantált betegekben kiváltott válasz	Hiv.
Szezonális influenza elleni vakcina	36 tanulmány szisztematikus áttekintése (szervtranszplantált betegekben):	Az immunválasz nagyon variabilis. Összességében 10-16%-kal alacsonyabb a válaszarány a szervtranszplantáltakban a kontrollokhoz képest. A kalcineurin-inhibitorokkal és az azatioprinnal kezelt betegek valamivel jobb választ adtak a szzirolimus és az MMF terápián lévőkhöz képest.	32
	8 tanulmány metaanalízise (szervtranszplantált betegek):	Az MMF terápiában részesülő transzplantált betegeknél a válaszarány lényegesen gyengébb volt.	33
	7 tanulmány szisztematikus áttekintése (szervtranszplantált betegek):	Heterogén válaszok. Az alternatív influenza elleni oltási stratégiák ellenére az influenza antigének szerokonvenziós és szeroprotekciós arányai alacsonyabbak voltak a szervtranszplantált betegeknél.	34
	9 tanulmány szisztematikus áttekintése:	Az emlékeztető influenza elleni oltás nem fokozta hatékonyan az immunogenitást veseátültetett betegeknél.	35
	Szisztematikus áttekintés és metaanalízis:	15 tanulmány az influenzaszerű betegségek hasonló arányú előfordulásáról számolt be a transzplantált betegek és az immunkompetens személyek körében. 55 tanulmány számolt be az influenza elleni védőoltásra adott szerológiai válaszról. Az immunkompetens kontrollokéhoz képest gyengébb immunválaszt figyeltek meg az influenza elleni védőoltás esetében, habár néhány tanulmány hasonló vagy megnövekedett választ mutatott egyes influenzavírus altípusok esetében. 25 tanulmány szerint a nemkívánatos események olyan arányban fordultak elő, mint az egészséges, vagy a placeboval beoltott kontroll csoportban. 30 tanulmány vizsgálta a kilökődési reakciókat, vagy az allograft funkciót az influenzavírus ellen beoltott transzplantáltakban; azonban nem találtak koherens bizonyítékot arra vonatkozólag, hogy összefüggés lenne az ilyen kimenetel vagy a súlyos nemkívánatos események és az oltás között.	36
Mumpsz, kanyaró és rubeola elleni oltás	4 tanulmány szisztematikus áttekintése (szervtranszplantált betegek):	Heterogén válaszok. Összességében a megfigyelt pozitív válaszarányok egy kivételével minden vizsgálatban 70% felett voltak.	32
Adjuvált varicella zoster aleggység-vakcina	6 tanulmány szisztematikus áttekintése (18-49 éves immunhiányos felnőttek):	Jelentős humorális és sejtes immunválaszok még a legnagyobb mérvű immunszuppresszív kezelésben (legalább 24 hétig tartó) részesülő betegeknél is; nincs biztonságossági aggály, nincs bizonyíték graft kilökődésre a placebo csoportokkal összevetve.	37
Hepatitis A elleni védőoltás	17 tanulmány szisztematikus áttekintése (immunszupprimált betegek):	Heterogén válaszok; a legalacsonyabb immunválasz transzplantált betegeknél figyelhető meg, akik többféle immunszuppresszív gyógyszert kapnak, különösen mindössze egyetlen adag vakcina beadását követően.	38
Hepatitis B elleni védőoltás	7 tanulmány szisztematikus áttekintése (szervtranszplantált betegek):	Alacsony válaszadás tapasztalható felnőtt szervtranszplantáltaknál (6,7% - 36%), viszont magasabb ez az arány a gyermekgyógyászati vizsgálatokban (63,6% - 100%)	32
Streptococcus pneumoniae vakcina	9 tanulmány szisztematikus áttekintése (szervtranszplantált betegek):	Az összválasz 32% és 100% között mozgott, hasonló válaszarányokkal a kontrollcsoportban (amennyiben szerepeltek a vizsgálatban).	32
Tetanusz vakcina	6 tanulmány szisztematikus áttekintése (szervtranszplantált betegek):	Magas a válaszadók aránya a hagyományos immunszuppresszív kezelésben részesülő szervtranszplantáltak között, nincs szignifikáns különbség az egészséges kontrollokkal összevetve. Az anti-CD20 kezelésben részesülő betegeknél alacsonyabb a válasz.	32
Diftéria vakcina	4 tanulmány szisztematikus áttekintése (szervtranszplantált betegek):	Hasonló válaszadási arányok figyelhetők meg a szervtranszplantáltakban és a kontrollokban.	32

SOT, szervtranszplantáció; MMF, mikofenolát mofetil.

COVID-19 VAKCINÁK

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) folyamatosan frissített jelentése szerint több mint 200 vakcinajelöltet értékelték preklinikai állatmodell- és humán klinikai vizsgálatokban világszerte (2021. január 26-án közzétett adat, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>).

Sokféle technológiát / platformot alkalmaztak, mint például mRNS-t, vírusvektorokat, rekombináns DNS-t, inaktivált vírusokat, fehérje alegységeket és élő, attenuált vírusokat alkalmazó technikák. Számos átfogó áttekintés áll rendelkezésre, amelyek részletesebben tárgyalják a különböző oltóanyag-jelölteket.³⁹⁻⁴¹ A COVID-19 betegség elleni vakcinafejlesztés gyors tempója példa nélküli és kivételes, a pandémia kezdetétől számított egy éven belül már számos oltást hagytak jóvá a szabályozó hatóságok. 3 vakcinát fogunk részletesen ismertetni, melyeket az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) és az Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) 2021 februárjáig jóváhagyott (3. táblázat).

Ezen vakcinák közül kettő, a BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) és az mRNA-1273 (Moderna) mRNS-eken alapulnak, amelyek a SARS-CoV-2 tüskés glikoprotein variánsait kódolják és lipid nanorészecskékbe vannak kapszulázva.^{42, 43} Mindkét mRNS-vakcinát kétszer kell beadni, 21–28 napos különbséggel, a termékinformációnak megfelelően. Mindkét mRNS vakcina hatékonyságát nagy esetszámú, III-as fázisú klinikai vizsgálatokban tesztelték, több mint 70 000 résztvevő bevonásával, amelyek azt mutatták, hogy a COVID-19 betegség az esetek akár 95%-ában megelőzhető, míg a többi eset többnyire nem volt súlyos lefolyású. Azon nemkívánatos események, mint pl. a fáradtság és a láz - amelyeket tipikus oltási reakcióknak tekintünk - gyakrabban fordultak elő az oltottaknál, mint a placebóval kezeltéknél. Úgy tűnik, hogy az ilyen nemkívánatos események előfordulása és súlyossága valamivel magasabb a szezonális influenza elleni vakcinákkal oltottakhoz képest (ld. az áttekintést⁴⁰). Fontos megjegyezni, hogy a súlyos nemkívánatos események incidenciája hasonló volt az oltottak és a placebóval kezelték között.^{42,43}

Az Oxford-AstraZeneca vakcinaként ismert harmadik jóváhagyott vakcina (AZD1222) egy replikáció-deficiens csimpánz adenovírus vektor, amely a SARS-CoV-2 tüskefehérje teljes hosszúságú kodonoptimalizált kódoló szekvenciáját tartalmazza. A mai napig csak egyetlen, II/III fázisú klinikai vizsgálatból származó közbelső adatok állnak rendelkezésre, melyek 70% feletti hatékonyságot mutatnak, komoly biztonsági figyel-

meztetés nélkül. Megjegyzendő, hogy az Egyesült Királyságban a betegek egy alcsoportja alacsonyabb kezdő oltóanyag-dózt kapott, melyet a standard adaggal végzett emlékeztető oltás követett, és ez a metódus 90%-os hatékonysághoz vezetett, míg a szokásos (standard) adagolási rend csak 62%-os oltási hatékonyságot eredményezett.⁴⁴

A vizsgálatban résztvevők nagy száma ellenére csak néhány enyhe, vagy közepesen súlyos májbetegségben szenvedő beteget vontak be a vizsgálatokba, és az immunszupprimált betegeket kizárták (ld. az áttekintést¹⁸). Azonban a való életben már nagy számban oltottak be embereket világszerte, beleértve a májbetegségben szenvedő betegeket is; így várhatóan hamarosan rendelkezésre fognak állni a biztonságosságra és a hatékonyságra vonatkozó adatok.

Gyakran feltett kérdés, amely még megválaszolásra vár, hogy vajon be kell-e oltani a SARS-CoV-2 vírusfertőzés ellen azon személyeket, akik már átestek a fertőzésen. A fertőzésen átesettek védelmi szintje (az úgynevezett „természetes immunitás”) változó az alapbetegség függvényében, valamint személyenként is eltérő. A mai napig nincsen információk azzal kapcsolatban, hogy a fertőzésen átesettek „természetes” immunitása mennyi ideig áll fenn, és ami még fontosabb, annak ellenére, hogy rendelkezésre állnak az új szerológiai vizsgálatok, azok eredményei alapján kimondható, hogy nincsen összefüggés a védelem mértéke és az antitestválasz között. Ez azt jelenti, hogy jelenleg nincsenek szabványosított (standardizált) és hitelesített (validált) adatok a SARS-CoV-2 koronavírus elleni specifikus immunitást és a szerológiai védelem definiálását illetően. Ezért a pozitív szerológiai lelet, még ha azt a fertőzés után 6 hónappal vagy annál hosszabb ideig észlelik is,⁴⁵ egyelőre nem erősíti meg, hogy a lábadozó betegek hosszú távú védelmet szereztek (az újrafertőződéssel szemben). Ennélfogva jelenleg nem ajánlott a COVID-19 oltást megelőző szerológiai vizsgálat, habár továbbra is választható. Addig is, nem javasoljuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzésen átesett betegek e tekintetben elsőbbséget élvezzenek. A jövőbeli vizsgálatok során meghatározandó paraméterek közé tartozik a vakcina által kiváltott védelem időtartama, az emlékeztető oltás(ok) szükségessége és az újonnan megjelenő SARS-CoV-2 variánsok elleni (immun)védelem szintje. További kutatásokra is szükség van, egy olyan diagnosztikai szerológiai teszt kifejlesztéséhez, amely különbséget tud tenni egy korábban lezajlott fertőzés, vagy egy adott vakcina által kiváltott immunitás, valamint egy akut fertőzés által előidézett immunstátusz között.

FOLYAMATOSAN KIBONTAKOZÓ AJÁNLÁSOK AZ ÚJONNAN MEGJELENŐ COVID-19 VAKCINÁKKAL KAPCSOLATOSAN, KRÓNIKUS MÁJBETEGEK RÉSZÉRE, BELEÉRTVE A HEPATOBILIÁRIS DAGANATBAN SZENVEDŐ BETEGEKET

Az összesített tapasztalatok alátámasztják azt a felfogást, hogy a gyulladás és a fertőzés megelőzése a krónikus májbetegteknél elengedhetetlen a túlélés javításához.^{1,46-48} Az ilyen betegeknek valóban nagy a máj dekompenzációjának, a mor-

talitásnak, valamint SARS-CoV-2 fertőzés esetén a súlyos lefolyású COVID-19 betegség extrahepatikus következményeinek a kockázata.^{49,50} Megjegyzendő, hogy a SECURE-cirrhosis és a COVID-Hep.net nemzetközi nyilvántartások alapján, a kórház-

ban kezelt, cirrhotikus COVID-19 betegek összesített halál-
 zási aránya 38% volt, a Child-Pugh szerinti C osztályba tartozó
 betegek körében pedig akár 70%-os, szemben a nem cirrho-
 tikus betegekénél tapasztalt 8%-os értékkel, míg a mortalitás
 minden korcsoportban hasonló volt.⁵⁰

A hepatobiliaris rákban szenvedő betegekre külön figyel-
 met kell fordítani, mivel egyrészt ezek a betegek általában
 egyidejűleg krónikus májbetegségben, vagy cirrhotisban is
 szenvednek, másrészt a gyógykezelések elhalasztására kerül-
 het sor COVID-19 betegség fennállása esetén. Ennélfogva a
 rákos betegek is prioritást kell élvezzenek a SARS-CoV-2 elleni
 védőoltások beadása szempontjából, figyelembe véve a rosz-
 szindulatú betegség fázisát és az alkalmazott terápiát, az élet-
 kort, valamint a társbetegség(ek) fennállását (lásd az európai
 kezelési - Európai Klinikai Onkológiai Társaság /ESMO/ - irány-
 elveket:¹⁰).

Az is figyelemre méltó, hogy ebben az összefüggésben, az
 influenza és a pneumococcus vakcinák beadását javasolják
 előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél, annak
 ellenére, hogy aggályok merülnek fel ezen populáció némileg
 csökkent immunogenitása miatt (1. táblázat). Ezenkívül az
 influenza elleni oltás biztonságosnak tekinthető, és megaka-
 dályozhatja a máj dekompensációját⁵¹, valamint a jelentések
 szerint csökkenti a kórházi kezelés kockázatát májbetegség-
 ben szenvedő betegeknél.²⁰

A múltban az új vakcinák kifejlesztése miatt időről időre
 aggályok merültek fel az oltások által kiváltott nemkívánatos
 hatásokkal kapcsolatban, beleértve a rejtett autoimmun
 jelenségek/kórképek nem megerősített reaktiválódását.⁵²⁻⁵⁴

Ez a fejtegetés gyakran az alegység és az inaktivált vakcinák
 előállításához használt különböző adjuvánsokkal (mint pl. az
 alumínium-hidroxid, Toll-szerű receptor agonisták/TLR- ago-
 nisták vagy lipidemulziók) volt kapcsolatos.⁵⁵ Ilyen ok-okozati
 összefüggést^{56,57} azonban még az ASO3-ot,^{58,59} alumínium-hid-
 roxidot vagy alumínium-foszfátot tartalmazó adjuvált vakcinák
 esetében sem sikerült egyértelműen megállapítani.⁶⁰ Habár a
 SARS-CoV-2 elleni oltásra vonatkozó hosszú távú biztonságos-

sági adatok még nem állnak rendelkezésre, fontos mérlegelni
 az oltás várható előnyeit az esetleges kockázatával szemben,
 különös tekintettel a SARS-CoV-2 fertőzés már ismert súlyos
 következményeire a veszélyeztetett populációban. Magától
 értendő, hogy az új oltások bevezetésével kulcsfontosságú
 a biztonságosság és az oltásra adott immunválasz monitoro-
 zása májbeteggekben. Ideális esetben a lehető leghamarabb
 fel kell állítani nemzeti és nemzetközi prospektív nyilvántartá-
 sokat (lehetőleg szabályozási akadályok nélkül). Mindeközben
 az újonnan engedélyezett vakcinák rövid távú, kielégítő biz-
 tonságossági adatainak figyelembevételével megállapítható,
 hogy a SARS-CoV-2 fertőzés védőoltással történő megelőzésé-
 nek megfelelő prioritást kell kapnia a veszélyeztetett betegek
 körében.

Összefoglalva, jelenleg nincs olyan konkrét bizonyíték, amely
 megkérdőjelezné a COVID-19 elleni vakcinák biztonságosságát
 és ezen oltások hatására a védőimmunitás kialakulását, kró-
 nikus májbeteggekben. Tekintettel a SARS-CoV-2 fertőzés által
 okozott súlyos egészségügyi következmények magas kockázá-
 tára cirrhotikus és hepatobiliaris rákban szenvedő betegeknél,
 az oltás potenciális előnyei mind a betegek, mind az egészség-
 ügyi rendszerek számára valószínűleg felülmúlják az oltással
 járó kockázatokat. Ezért a jelen közlemény szerzőinek az a véle-
 ménye, hogy a krónikus májbetegségben szenvedő betegeket
 immunizálni kell SARS-CoV-2 ellen, valamint az előrehaladott
 cirrhotisban, dekompenzált májbetegségben és hepatobiliaris
 rákban szenvedő betegeket előnyben kell részesíteni a COVID-
 19 oltási programban. Végezetül, mivel ezen betegeknél ala-
 csonyabb lehet a védőoltás hatékonysága, a SARS-CoV-2 elleni
 immunizációt a beteggel egy háztartásban élőknek és az őket
 gondozó egészségügyi szakembereknek ajánljuk a SARS-CoV-2
 expozíció csökkentése érdekében. Eközben a jelenlegi védőin-
 tézkedéseknek - beleértve a maszkok használatát, a megfelelő
 kézmosást és a társas/közösségi távolságtartást - továbbra is
 nagy a jelentősége, mivel még nem ismert, hogy az oltás biz-
 tosítja-e a sterilizáló immunitás kialakulását és megakadályoz-
 za-e azt, hogy a tünetmentes egyének továbbadják a vírust.

FOLYAMATOSAN KIBONTAKOZÓ AJÁNLÁSOK AZ ÚJONNAN MEGJELENŐ COVID-19 VAKCINÁKKAL KAPCSOLATOSAN, MÁJTRANSZPLANTÁLT BETEGEK RÉSZÉRE

Általános szabályként, valamint a szervátültetett betegek
 egyéb kórokozók elleni védőoltásával kapcsolatban rendel-
 kezésre álló tapasztalatok alapján, azt javasoljuk, hogy a
 májtranszplantációra várókat a transzplantáció előtt oltás-
 ka, amennyiben ez lehetséges. Emellett fontos megjegyezni,
 hogy a jelenlegi vakcinajelöltek III-as fázisú klinikai vizsgálataiból
 kizárták a transzplantációra váró és az immunosuppresszív
 kezelésben részesülő betegeket (ld. az áttekintést¹⁸). Ezért a
 további klinikai vizsgálatokba be kell vonni ezen betegcso-
 portokat is. Következésképpen az ezen kockázati csoportra
 vonatkozó jelenlegi ajánlások csak elméleti megfontolásokon
 alapulhatnak, figyelembe véve, hogy a vakcina immunogeni-
 tása és protektív hatékonysága (védőhatása) potenciálisan
 gyengébb lehet a transzplantált betegek körében, az immun-
 suppresszió mértékétől függően.²⁷

A jelen cikk megírásának időpontjában még túl korai lenne
 állást foglalni az egyik, vagy másik vakcina használatát illetően.

Az itt ismertetett COVID-19 oltóanyagok mRNS-vakcinák vala-
 mint vírusvektor-vakcinák (3. táblázat). Természetesen vannak
 még nyitott kérdések az új oltóanyagok potenciális mellékha-
 tásait, biztonságosságát és hosszú távú immunogenitását ille-
 tően, a transzplantált populációban való alkalmazásuk esetén.
 A vírusvektor-vakcinák lehetnek szaporodóképesek (pl., az
 ebola elleni vektor alapú oltás: Ervebo, rVSV-ZEBOV vektor),
 vagy szaporodásra (replikációra) képtelenek. A COVID-19 ellen
 nem replikálódó vektorokat használnak a fejlesztésben, így a
 COVID-19 betegség elleni csimpánz adenovírusvektor-vakcina
 (ChAdOx1-nCoV-19) is szaporodásra képtelen, ami megnyug-
 tató, amennyiben egy immunhiányos transzplantált beteg olt-
 hatóságát mérlegeljük, akit általában nem ajánlott élő, at-
 tenuált vakcinákkal beoltani.

Hasonlóképpen aggályok merülhetnek fel azzal kapcsolatban
 is, hogy az erősen immunogén vakcinák immunmediált kilökö-
 déshez is vezethetnek. Mindazonáltal 8 prospektív, kontrollált

vizsgálat metaanalízise nem igazolta a kilöködés megnövekedett kockázatát standard oltás esetén, a nem oltott kontrollokkal összevetve.³¹ Ezt a megállapítást alátámasztották a nyilvántartások elemzései által nyert adatok.³¹ Ebben az összefüggésben fontos megemlíteni azokat a jelentéseket is, amelyek arról számoltak be, hogy az allograft kilöködésének kockázata megnőhet olyan szisztémás vagy graft/átültetett szöveti fertőzések esetén, melyeket például oltással meg lehet akadályozni.⁶¹

Amíg nem áll rendelkezésre több és megbízhatóbb biztonságossági adat az immunszupprimált betegek COVID-19 elleni oltathatóságára vonatkozóan, az oltás előnyeit és lehetséges kockázatait egyedileg kell mérlegelni. A jelenlegi tapasztalatok alapján úgy tűnik, hogy a májtranszplantált betegekben az immunszuppresszió/ immuszupprimált állapot önmagában nem független kockázati tényező egy kedvezőtlen lefolyású COVID-19 betegség kifejlődésére, azonban az életkor és a társbetegségek határozzák meg az egyéni kockázatot,⁶² és ezen kockázati tényezők különösen gyakoriak ebben a betegcsoportban. A korai poszttranszplantációs időszakban, amikor a legnagyobb mértékű az immunszuppresszió, az immunválasz valószínűleg gyengült. Ezért megfontolandó a védőoltás későbbi időpontban (3-6 hónappal a transzplantációt követően) történő beadása, amikor az immunszuppresszió mér-

tékét már csökkenteni lehet. Ezért a veszélyeztetett betegek oltása nem mindig hajtható végre időben, és tekintve a védőoltás csökkent hatékonyságát transzplantált betegekben, a beteggel egy háztartásban élők beoltása a fontos és előnyben részesítendő, a SARS-CoV-2 expozíció minimalizálása érdekében. Ebben az összefüggésben az is fontos, hogy előnyben részesítsük az immunhiányos betegeket gondozó egészségügyi szakemberek oltását. A mai napig nincsen elegendő adat arra vonatkozóan, hogy a SARS-CoV-2 elleni védőoltás sterilizáló immunitást eredményez-e, és az sem egyértelműen megválaszolható, hogy a beoltott személyek vajon továbbra is átadhatják-e a SARS-CoV-2 vírust. Egyelőre a Moderna vakcinával kapcsolatos kísérleti adatok azt sugallják, hogy a vakcina bizonyos szintű védelmet nyújt a vírusúritéssel szemben, a tünetek hiányában, és ezáltal csökkenti az átvitel lehetőségét (ld. az áttekintést⁴⁰). Mindazonáltal továbbra is kritikus fontosságú az olyan általános védőintézkedések betartása, mint a közösségi távolságtartás, a kézmosás és a maszk viselése mindaddig, amíg a jelenlegi járvány uralható nem lesz. Amint bevezetjük az immunhiányos betegek COVID-19 elleni oltását, fontos lesz figyelemmel kísérni a különböző oltások által kiváltott humorális és sejtes immunválaszokat (az első és a második dózis beadását követően), valamint a fertőzés arányát ebben a populációban.

3. táblázat. Az eddig jóváhagyott* COVID-19 vakcinákra vonatkozó adatok összefoglalása (2021. február).

Oltóanyag	III-as fázisú klinikai vizsgálat adatai	Speciális jellemzők	Hiv.
BNT162b2 (Tozinameran; Comirnaty) (kifejlesztésén a BioNTech a Pfizer céggel működött együtt) RNS vakcina: az RNS (lipid nanorészecskékbe ágyazva) a SARS-CoV-2 koronavírus tüskefehérjéjének egy változatát kódolja	N = 43 548 (randomizált, 1:1 vakcina ill. placebo) 95%-os hatékonyság (a COVID-19 betegség/koronavírus fertőzés 9 esetben fordult elő az oltott csoportban és 169 esetben a placebo csoportban) 10 súlyos COVID-19 esetet jegyeztek fel; 9 a placebo csoportban Biztonságosság: az injekció beadásának helyén fellépő reakciók és a legtöbb esetben enyhe vagy közepes fokú szisztémás nemkívánatos események (fejfájás, láz, fáradtság) fordultak elő. A SAE-ráta 4% alatti volt	2 dózis (30 µg) beadása 21 nap különbséggel -90 és -60 ° C közötti hőmérsékleten 6 hónapig tárolható, +2 és 8 ° C közötti hőmérsékleten legfeljebb 5 napig, szobahőmérsékleten pedig legfeljebb 2 órán át (legfeljebb +30 ° C-on).	42
mRNS-1273-vakcina (Moderna) RNS vakcina: az RNS (lipid nanorészecskékbe ágyazva) a SARS-CoV-2 koronavírus tüskefehérjéjének egy változatát kódolja	N = 30 420 (randomizált, 1:1 vakcina ill. placebo) 94.1%-os hatékonyság (a COVID-19 betegség/ koronavírus fertőzés 11 esetben fordult elő az oltott csoportban és 185 esetben a kontrollcsoportban) 30 súlyos COVID-19 eset fordult elő, kizárólag a placebo csoportban Biztonságosság: az injekció beadásának helyén fellépő reakciók és a legtöbb esetben enyhe vagy közepes fokú szisztémás nemkívánatos események (fejfájás, láz, fáradtság) fordultak elő. A súlyos nemkívánatos esemény(ek) (SAE) aránya alacsony volt az oltás első adagjának beadása után, míg a második adag után körülbelül 16%-ra nőtt.	2 dózis (100 µg) beadása 28 nap különbséggel -25 és -15 C közötti hőmérsékleten 7 hónapig tárolható, +2-+8 ° C között 30 napig, és +8 -+25 ° C között pedig 12 órán keresztül, 6 órával az első adag beadása után.	43
ChAdOx1 nCoV-19 (AZD122) (kifejlesztését az AstraZeneca az Oxfordi Egyetemmel közösen végzi) replikáció-deficiens csimpánz adenovírus vektor, amely a SARS-CoV-2 tüskefehérje teljes hosszúságú kodonoptimalizált kódoló szekvenciáját tartalmazza.	Időközi elemzés (N = 11 636 Brazíliából, Dél-Afrikából, és az Egyesült Királyságból) Vakcina vagy MenACWY 70,4%-os hatékonyság (5807 oltott személyből 30 [0,5%] esetben, ill. 5829 kontroll személy közül 101 [1,7%] esetben fordult elő COVID-19 betegség/ koronavírus fertőzés) Hatékonysága 2 standard dózis beadása után 62,1% Az alacsony dózisú/standard dózisú oltás hatékonysága 90,0%. Egy standard dózis beadása után a hatékonyság 64,1% Biztonságosság: 175 SAE jelentkezett 168 résztvevőnél, 84 SAE az oltott csoportban és 91 a kontrollcsoportban.	2 adag/dózis. A második adagot az első adag beadása után 4-12 héttel lehet beadni. A részletes tárolási információk még függőben vannak, de várhatóan kevésbé komplex lesz (+2-+8 ° C-on stabil). A 70 éves, vagy annál idősebb betegek száma alacsony volt (3,8%).	44

AE, nemkívánatos esemény (adverse event, AE); SAE, súlyos nemkívánatos esemény (serious adverse event, SAE; grade 3); MenACWY, meningococcus A, C, W, és Y csoportú konjugált vakcina. *az EMA vagy az FDA részéről kiadva (az AZD122 eddig csak az Egyesült Királyságban engedélyezett, az EMA / FDA jóváhagyása a kézirat benyújtásakor még folyamatban volt).

KÖVETKEZTETÉS

Összegzőképpen elmondható, hogy a SARS-CoV-2 koronavírus fertőzés ellen számos vakcina gyorsan kifejlesztésre került az elmúlt évben, ami valóban figyelemre méltó eredmény. A már engedélyezett COVID-19 vakcinák immunogének, és a rövid távú biztonságossági adatok kiválóan bizonyulnak 16 éves, vagy annál idősebb egészséges alanyokban. Így a jelenlegi ismereteink alapján megállapítható, hogy nincs olyan bizonyíték, ami kétségbe vonná a jelenlegi jóváhagyott vakcinák biztonságosságát és immunogenitását krónikus májbeteg, hepatobiliaris rákban szenvedő betegek, vagy a májtranszplantált, immunhiányos betegek esetében. Tekintettel a SARS-CoV-2 fertőzés által okozott súlyos egészségügyi

következmények magas kockázatára, valószínűleg ezen betegcsoportok esetében az oltás potenciális előnyei mind a magasabb rizikócsoportba tartozó betegek, mind az egészségügyi rendszerek számára felülmúlják az oltással járó kockázatokat. Ennélfogva javasoljuk a SARS-CoV-2 koronavírus elleni védőoltás beadását krónikus májbetegeknek, a hepatobiliaris rákban szenvedő és a májtranszplantációra váró betegeknek, elsőbbséget biztosítva a súlyos lefolyású COVID-19 betegség kialakulására hajlamosító rizikófaktorokkal terhelt betegek számára. A szervtranszplantáltak oltását illetően, az oltás beadásának optimális időpontja még mindig nincsen meghatározva, de ajánlott a transzplantáció után 3–6 hónappal beadni.

A legfontosabb időközi ajánlások összefoglalása*

- Javasoljuk a SARS-CoV-2 elleni védőoltás beadását krónikus májbetegségben és hepatobiliaris rákban szenvedő betegek, valamint a májtranszplantáltak számára
- A következő betegek oltása elsőbbséget kell élvezzen:
 - A cirrhosisban, vagy dekompenzált májbetegségben szenvedő betegek
 - A hepatobiliaris rákban szenvedő betegek
 - A krónikus májbetegségben szenvedő betegek és azon személyek, akik a súlyos lefolyású COVID-19 betegség kialakulása szempontjából hajlamosító rizikófaktorokkal terhelt
 - A súlyos lefolyású COVID-19 betegség kialakulása szempontjából rizikófaktorokkal terhelt májtranszplantáltak
- A SARS-CoV-2 elleni védőoltás beadása szempontjából elsőbbséget kell élvezzenek a cirrhosisban, hepatobiliaris rákban szenvedő, valamint a májtranszplantált betegekkel egy háztartásban élő személyek, és az őket gondozó egészségügyi szakemberek.
- A lehető leghamarabb létre kell hozni prospektív nyilvántartásokat, a különböző SARS-CoV-2 vakcinák biztonságosságának, immunogenitásának és hatékonyságának monitorozására, a krónikus májbetegségben szenvedő és a transzplantált betegek körében.

*Ezeket az ajánlásokat rendszeresen felülvizsgáljuk, amint további információk állnak rendelkezésre.

IRODALOM

- [1] Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406–460. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
- [2] McMahon BJ, Wainwright K, Bulkow L, Parkinson AJ, Lindenbaum M, Wainwright R, et al. Response to hepatitis B vaccine in Alaska Natives with chronic alcoholism compared with non-alcoholic control subjects. *Am J Med* 1990;88:460–464. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90423-B](https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90423-B).
- [3] Shouval D. Hepatitis B vaccines. *J Hepatol* 2003;39:S70–S76. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00152-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00152-1). Elsevier.
- [4] Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, et al. Hepatitis B vaccination - response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988;33:263–269. <https://doi.org/10.1007/BF01535747>.
- [5] Wörns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;103:138–146. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01609.x>.
- [6] Shouval D, Roggendorf H, Roggendorf M. Enhanced immune response to hepatitis B vaccination through immunization with a Pre-S1/Pre-S2/S Vaccine. *Med Microbiol Immunol* 2015;204:57–68. <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0374-x>.
- [7] Vesikari T, Langley J, Segall N, Ward B, Cooper C, Poliquin G, et al. Higher proportion of responders with hepatitis B antibody levels >=100 miu/ml with the trivalent HepB vaccine, Sci-B-Vac, compared to Engerix-B: results from the phase 3 double-blind, randomized study comparing immunogenicity and safety (PROTECT). *J Hepatol* 2020;73:S579. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(20\)31633-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(20)31633-0).

- [8] Leroux-Roels G. Old and new adjuvants for hepatitis B vaccines. *Med Microbiol Immunol* 2015;204:69–78. <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0375-9>.
- [9] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014;61:1385–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>.
- [10] ESMO. COVID-19 vaccination in cancer patients: ESMO statements. 2020. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19>.
- [11] Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008983.pub3>.
- [12] Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, Stanczak M, Syedbasha M, Vogt D, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Canc* 2018;6. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0353-7>.
- [13] Chong CR, Park VJ, Cohen B, Postow MA, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020;70:193–199. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz202>.
- [14] Failing JJ, Ho TP, Yadav S, Majithia N, Riaz !! Bin, Shin JY, et al. Safety of influenza vaccine in patients with cancer receiving pembrolizumab. *JCO Oncol Pract* 2020;16:e573–e580. <https://doi.org/10.1200/jop.19.00495>.
- [15] Sahin U, Oehm P, Derhovanesian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature* 2020;585:107–112. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2537-9>.
- [16] Burris HA, Patel MR, Cho DC, Clarke JM, Gutierrez M, Zaks TZ, et al. A phase I multicenter study to assess the safety, tolerability, and immunogenicity of mRNA-4157 alone in patients with resected solid tumors and in combination with pembrolizumab in patients with unresectable solid tumors. *J Clin Oncol* 2019;37. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.2523. 2523–2523.
- [17] Bauman J, Burris H, Clarke J, Patel M, Cho D, Gutierrez M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of mRNA-4157 in combination with pembrolizumab in subjects with unresectable solid tumors (KEYNOTE-603): an update. *J Immunother Canc* 2020;8. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-sitc2020.0798>. A846–A846.
- [18] Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Ginã P, Lohse AW, Moon AM, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with liver disease: responding to the next big question. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00008-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00008-X).
- [19] Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zannetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002;20. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(02\)00510-8](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(02)00510-8).
- [20] Härmälä S, Parisinos CA, Shallcross L, O'Brien A, Hayward A. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031070>.
- [21] McCashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis* 2000;181:757–760. <https://doi.org/10.1086/315245>.
- [22] Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34:28–31. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.25883>.
- [23] Amjad W, Alukal J, Zhang T, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Two-dose hepatitis B vaccine (heplisav-B) results in better seroconversion than three-dose vaccine (engix-B) in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06437-6>.
- [24] Liu J, Wu H, Chen H. Immune response to hepatitis B vaccine in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Res* 2018;48:119–126. <https://doi.org/10.1111/hepr.13008>.
- [25] Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000;14. <https://doi.org/10.1155/2000/548206>.
- [26] Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000. <https://doi.org/10.1053/jlts.2000.8313>.
- [27] Stucchi RSB, Lopes MH, Kumar D, Manuel O. Vaccine recommendations for solid-organ transplant recipients and donors. *Transplantation* 2018;102:S72–80. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002012>.
- [28] Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transpl* 2019;33. <https://doi.org/10.1111/ctr.13563>.
- [29] Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxì A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AIFS consensus conference. *J Hepatol* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.021>.
- [30] Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – a systematic review of randomized trials, observational studies and case re. *Vaccine* 2017;35:1216–1226. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.048>.
- [31] Mulley WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. *J Hear Lung Transpl* 2018;37:844–852. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.001>.
- [32] Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghanss T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056974>.
- [33] Karbasi-Afshar R, Izadi M, Fazel M, Khedmat H. Response of transplant recipients to influenza vaccination based on type of immunosuppression: a meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26:877–883. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.164556>.
- [34] Chong PP, Handler L, Weber DJ. A systematic review of safety and immunogenicity of influenza vaccination strategies in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2018;66:1802–1811. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1081>.

- [35] Liao Z, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Chen R, Ni J. Effect of a booster dose of influenza vaccine in patients with hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplant recipients: a systematic literature review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2909–2915. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1201623>.
- [36] Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis* 2012;206:1250–1259. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis487>.
- [37] É Racine, Gilca V, Amini R, Tunis M, Ismail S, Sauvageau C. A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18–49 year old patients. *Vaccine* 2020;38:6205–6214. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.07.049>.
- [38] Garcia Garrido HM, Veurink AM, Leeflang M, Spijker R, Goorhuis A, Grobusch MP. Hepatitis A vaccine immunogenicity in patients using immunosuppressive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Trav Med Infect Dis* 2019;32. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.101479>.
- [39] Mellet J, Pepper MS. A COVID-19 vaccine: big strides come with big challenges. *Vaccines* 2021;9:39. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010039>.
- [40] Connors M, Graham BS, Lane HC, Fauci AS. SARS-CoV-2 vaccines: much accomplished, much to learn. *Ann Intern Med* 2021:M21–O111. <https://doi.org/10.7326/M21-0111>.
- [41] Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516–527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
- [42] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>. *NEJMoa2034577*.
- [43] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>. *NEJMoa2035389*.
- [44] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet (London, England)* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- [45] L’Huillier AG, Meyer B, Andrey DO, Arm-Vernez I, Baggio S, Didierlaurent A, et al. Antibody persistence in the first six months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: a prospective longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.005>.
- [46] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>.
- [47] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.
- [48] Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.019>.
- [49] Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep* 2020;2:100169. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100169>.
- [50] Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-El Salam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.024>.
- [51] Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15. <https://doi.org/10.1007/s11894-012-0300-6>.
- [52] Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine’s adjuvants and autoimmunity: current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2015;14:880–888. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.014>.
- [53] Gershwin LJ. Adverse reactions to vaccination: from anaphylaxis to autoimmunity. *Vet Clin North Am-small Anim Pract* 2018;48:279–290. <https://doi.org/10.1016/j.cvsma.2017.10.005>.
- [54] Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult. *Discov Med* 2010;9:90–97.
- [55] Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, et al. Adjuvants for coronavirus vaccines. *Front Immunol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589833>.
- [56] Elwood JM, Ameratunga R. Autoimmune diseases after hepatitis B immunization in adults: literature review and meta-analysis, with reference to ‘autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants’ (ASIA). *Vaccine* 2018;36:5796–5802. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.074>.
- [57] Genovese C, La Fauci V, Squeri A, Trimarchi G, Squeri R. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Prev Med Hyg* 2018;59:E194–E199. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.998>.
- [58] Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011;63:1486–1496. <https://doi.org/10.1002/art.30325>.
- [59] Mahmud SM, Bozat-Emre S, Mostaço-Guidolin LC, Marrie RA. Registry cohort study to determine risk for multiple sclerosis after vaccination for pandemic influenza A(H1N1) with arepanrix, manitoba, Canada. *Emerg Infect Dis* 2018;24:1267–1274. <https://doi.org/10.3201/eid2407.161783>.
- [60] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:319–326. <https://doi.org/10.1056/nejm200102013440501>.
- [61] Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transpl* 2017;17:856–879. <https://doi.org/10.1111/ajt.14208>.
- [62] Webb GJ, Moon AM, Barnes E, Barritt AS, Marjot T. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:643–644. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30125-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30125-4).

A dokumentum eredeti forrása: Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2021 Apr;74(4):944-951. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.032. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33563499; PMCID: PMC7867401.

The Hungarian version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Az útmutató magyar nyelvű változata az eredeti angol szöveg fordítása, és csak tájékoztató jellegű. Eltérés esetén az eredeti angol szöveg az irányadó. Az EASL semmiféle garanciát nem vállal a lefordított útmutatókra vonatkozóan.



A Debreceni Egyetem Klinikai Központjának Gasztroenterológiai Nem Önálló Tanszéke A Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózatának (ERN RARE-LIVER) 2019. márciusa óta társult tagja.

Jogi nyilatkozat

The Hungarian version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Az útmutató magyar nyelvű változata az eredeti angol szöveg fordítása, és csak tájékoztató jellegű. Eltérés esetén az eredeti angol szöveg az irányadó. Az EASL semmiféle garanciát nem vállal a lefordított útmutatókra vonatkozóan.

Disclaimer

The information provided free of charge on our website has been compiled to the best of our knowledge in order to give interested readers an initial overview of possible diseases and treatment options. They are intended solely for informational purposes and in no case replace personal advice, examination or diagnosis by authorized doctors.

Jogi nyilatkozat a betegek felé

A honlapunkon ingyenesen hozzáférhető tájékoztató szövegeket a legjobb tudásunknak megfelelően gyűjtöttük össze abból a célból, hogy az érdeklődők átfogó képet kapjanak lehetséges betegségeikről és a kezelési módokról. A honlapon megjelenő információk kizárólag tájékoztató jellegűek, és egyetlen esetben sem helyettesítik a szakorvosok személyes tanácsait, a fizikai vizsgálatokat vagy az orvos által felállított diagnózist.

A kiadványt szerkesztette:

