

Skiepai nuo COVID-19, sergant alerginėmis ligomis, kai skiriamas gydymas biologiniais vaistais

COVID-19 VACCINATION IN PATIENTS RECEIVING BIOLOGICS FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

IEVA BAJORIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Sergant lėtinio uždegimo odos arba kvėpavimo takų ligomis, atopiniu dermatitu, lėtine spontanine dilgėline ar astma, nepageidaujamų ir alerginių reakcijų rizika į skiepus nuo SARS-CoV-2 viruso sukeltos ligos (COVID-19) nepadidėja. Biologiniai vaistai, tokie kaip dupilumabas, omalizumabas, benralizumabas, mepolizumabas, skiriami gydyti sunkios eigos alergines ligas, yra veiksmingi ir saugūs netgi COVID-19 pandemijos akivaizdoje. Sergantiesiems sunkios eigos alerginėmis ligomis ir gydomiems biologine terapija rekomenduojami skiepai nuo COVID-19 vienos savaitės intervalu tarp vaistinių preparatų injekcijų.

Reikšminiai žodžiai: COVID-19, skiepai, alerginių ligų biologinė terapija.

Summary. Patients with chronic inflammatory diseases, atopic dermatitis, chronic spontaneous urticaria and asthma do not have an increased risk to get an allergic reaction after coronavirus disease (COVID-19) vaccination. Systemic therapy with monoclonal antibodies such as dupilumab, omalizumab, benralizumab, mepolizumab, which is used to treat severe allergies and type-2 inflammation is effective and safe even in the presence of COVID-19 vaccination. In conclusion, COVID-19 vaccination with the one-week interval between planned biological treatments should be recommended to patients receiving biological therapy.

Keywords: COVID-19, vaccination, biologic therapy for allergic disease.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.759>

IVADAS

2020 metų kovo 11 d. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) paskelbė antrojo tipo sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronaviruso (angl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*, SARS-CoV-2) ir jo sukeltos ligos (angl. *Coronavirus disease*, COVID-19) pandemiją. Milžiniški sergančiųjų ir mirstančiųjų nuo šios ligos įvairiose šalyse skaičiai, sutrikdytas socialinis ir ekonominis gyvenimas vis dar yra mūsų kasdienybė. Patyrėme, kad viena iš veiksmingiausių priemonių nuo koronaviruso ir jo sukeltos ligos plitimo yra skiepai. Praėjusių metų pabaigoje pradėję masinę skiepijimą jau pastebime gerus šio proceso rezultatus. Nuo to laiko įvairios nacionalinės ir tarptautinės gydytojų specialistų draugijos skelbia skiepijimo rekomendacijas sergant įvairiomis ligomis ir skirtingoms amžiaus grupėms. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija (angl. *European academy of allergy and clinical immunology*, EAACI) bei jos nariai parengė rekomendacijas apie alerginėmis ligomis sergančiųjų priežiūrą, gydymo alergenų specifine imunoterapija savitumus pandemijos metu, išleido rekomendacijas skiepams alergijos diagnostikos ir gydymo klausimais [1–5]. Šiuo metu šalyje turime galimybę skiepyti keturiais skiepais, kurių

vartojimą sąlyginai patvirtino Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnyba (VVKT) – tai du matricinės ribonukleino rūgšties (mRNR) skiepai (Comirnaty, BioNTech ir Spikevax, Moderna) bei nesireplikuojančių virusinių vektorių (pernešėjų) skiepai (Vaxzevria, AstraZeneca bei COVID-19 Vaccine Janssen, Janssen–Cilag) [6–9]. Alerginėmis ligomis sergantieji gali patirti nepageidaujamus poveikius į vaistus, taip pat ir skiepus. Praktinės rekomendacijos, kaip įvertinti riziką, diagnozuoti ir gydyti nepageidaujamas alergines reakcijas į skiepus nuo COVID-19, pateiktos EAACI parengtuose dokumentuose [10]. Ne į visus klausimus atsakyta apie sergančiuosius imuninės sistemos ligomis, esant imuninės sistemos nepakankamumui dėl gydymo imunosupresiniais ir imuninę sistemą moduluojamaisiais vaistais. Tokie medikamentai yra ir monokloniniai antikūnai, kitaip dar vadinami biologiniais vaistais, kuriais gydome sunkios eigos alergines ligas. Tai monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E (IgE) omalizumabas, interleukiną (IL-5) slopinantis benralizumabas ir mepolizumabas, IL-4 ir IL-13 veikimą blokuojantis dupilumabas. Visų skiepų nuo COVID-19 aprašai skelbia, kad skiepų veiksmingumas

imuninės sistemos ligomis sergantiems asmenims gali būti silpnėsnis. Tačiau yra duomenų, jog pacientams, gydytiems terapija prieš B limfocitus rituksimabu arba okrelizumabu, išlieka po skiepų susidaręs antikūnų kiekis, mažiau nei sveikiems asmenims formuojasi antikūnai prieš naujus antigenus [11]. Sergantiesiems imuninės sistemos ligomis, pavyzdžiui, pirminiu humoraliniu arba bendru kintamu imunodeficitu, skiepytiems nuo COVID-19 mRNA skiepais, susidaro tam tikras neutralizuojančių antikūnų kiekis [12].

Alerginių odos ligų gydymas biologine terapija ir skiepai nuo COVID-19

Sunkios eigos atopinis dermatitis ir gydymo antihistamininiais vaistais nepaveikiama lėtinė spontanišė dilgėlinė yra biologinės terapijos objektas. Apibendrintos skiepų nuo COVID-19 rekomendacijos pateikiamos lentelėje [13].

Nėra duomenų, kad, sergant atopiniu dermatitu, kyla didesnė rizika užsikrėsti SARS-CoV-2 virusu ar sirgti sunkesne ir komplikuota COVID-19 forma, nelyginant nutukusiems, cukriniu diabetu ar širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems asmenims. Atopinis dermatitas nėra kontraindikacija skiepams nuo COVID-19, be to, neaišku, ar skiepai, kurie skatina pirmojo tipo T limfocitų imuninę atsaką, galėtų sukelti ligos pablogėjimą. Skiepai nuo COVID-19 sergant atopiniu dermatitu nėra susiję su didesne rizika patirti nepageidaujamas, įskaitant ir alergines, reakcijas į skiepus. Sisteminio poveikio imunosupresantai, kuriais gydomas sunkus atopinis dermatitas (taip pat ir Janus kinazės (JAK) slopintojai), tačiau ne biologinė terapija dupilumabu, gali susilpninti imuninės sistemos atsaką į skiepus [14]. Suprantant atopinio dermatito vystymosi mechanizmus, įvertinant naujų skiepų veiksmingumo ir saugumo duomenis, sergant sunkiu atopiniu dermatitu ir gydant sisteminiais imunosupresiniais vaistais, skiepai nuo COVID-19 yra rekomenduotini. Griežtai vadovaudamiesi ekspertų (nacionalinių draugijų) rekomendacijomis gydytojai praktikai galėtų svarstyti sisteminio atopinio dermatito gydymo korekciją: skiepavimo laikotarpiu skirti mažiausią galimą ligos remisijai palaikyti sisteminio imunosupresanto dozę (pavyzdžiui, 2,5 mg/kg/d. ciklosporino, 1 mg/kg/d. azatioprino arba 7,5 mg/sav. metotreksato), trumpam sustabdyti šių vaistų skyrimą tam, kad pagerintų imuninės sistemos atsaką į skiepus (vienos savaitės pertrauka rekomenduotina gydant JAK slopintojais ir ciklosporinu, dviejų savaitių – vartojant metotreksatą ir azatiopriną) [15]. Šias rekomendacijas reikėtų svarstyti kritiškai ir

atidžiai vertinti kiekvieną sergančio asmens atvejį, nes šiuo metu naudojami skiepai yra skiriami mažiausiai trijų savaitių intervalu, o sumažintas arba nutrauktas sisteminis gydymas sukelia riziką prarasti ligos kontrolę ar nulemti ligos atkrytį. Gydant biologine terapija dupilumabu skiepai nuo COVID-19 yra galimi bet kuriuo laikotarpiu tarp dviejų biologinės terapijos dozių. Jei reikalinga kitokia skiepavimo tvarka, skiepai paskiriami praėjus ne mažiau kaip vienai savaitei po paskutinės biologinio vaisto injekcijos arba prieš vieną savaitę iki kitos biologinio vaisto dozės.

Pacientams, sergantiems lėtine spontanine dilgėline, lyginant su sveikais asmenimis, skiepai nuo COVID-19 nepadidina nepageidaujamų (taip pat ir alerginių) į skiepus rizikos. Tačiau dėl bendros imuninės sistemos stimuliacijos galimas trumpalaikis ligos pablogėjimas. Gausiai vartojami antihistamininiai vaistai šiai ligai gydyti nekeičia imuninio atsako formavimosi po skiepų. Pacientai, kurie gydomi sisteminio poveikio imunosupresantais, geriamaisiais gliukokortikoidais arba ciklosporinu, gali būti paskiepyti bet kuriuo metu. Reikia prisiminti, kad sisteminių imunosupresinių vaistų vartojimas skiepavimo laikotarpiu gali sumažinti imuninės sistemos atsaką į skiepus, jei reikalinga, jį galima įvertinti atliekant specifinių povakcinių antikūnų koncentracijos kraujo serume tyrimą. Gydomi omalizumabu pacientai gali būti skiepijami bet kuriuo metu, išlaikant vienos savaitės intervalą tarp skiepų ir biologinės terapijos injekcijos.

Sunkios astmos gydymas biologine terapija ir skiepai nuo COVID-19 ligos

Sunkios ir nekontroliuojamos astmos gydymui biologinė terapija skiriama kartu su didele įkvepiamojo

Lentelė. Rekomendacijos skiepams nuo COVID-19 alergines ligas gydant biologine terapija (pagal Pfaar O. [13])

Liga	Rekomendacijos skiepams nuo COVID-19	Rekomendacijos skiepams nuo COVID-19 gydant biologine terapija
1 Atopinis dermatitas	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai nuo COVID-19 nedingina alerginių reakcijų rizikos. • Skiepai galimi bet kuriuo metu. • Dėl skiepų galimas trumpalaikis ligos pablogėjimas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai galimi bet kuriuo metu gydant dupilumabu. • Skiepai turėtų būti atlikti tarp dviejų dupilumabo dozių su vienos savaitės intervalu tarp skiepų ir vaisto.
2 Lėtinė spontanišė dilgėlinė	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai nuo COVID-19 nedingina alerginių reakcijų rizikos. • Skiepai galimi bet kuriuo metu. • Dėl skiepų galimas trumpalaikis ligos pablogėjimas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai galimi bet kuriuo gydymo omalizumabu metu. • Rekomenduojamas vienos savaitės intervalas tarp skiepo ir biologinės terapijos dozės.
3 Astma	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai nuo COVID-19 nedingina alerginių reakcijų rizikos. • Skiepai galimi bet kuriuo metu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai sergantiems sunkia astma ir gydomiems biologine terapija rekomenduojami. • Numatyti vienos savaitės intervalą tarp skiepų ir biologinės terapijos dozės.

Pulmonologija ir alergologija

gliukokortikoido ir ilgo veikiančiu bronchus plečiamuoju β_2 agonistu arba muskarino receptorių antagonistu. Biologiniai vaistais veikia lėtinio kvėpavimo takų uždegimo kaskadą, teigiamai veikia ligos vystymosi grandinę. Galimi skiepijimų ir imunologinių astmos patogenezės mechanizmų tarpusavio poveikiai yra aptariami gydytojų praktikoje, svarstomi mokslininkų. Yra duomenų, kad sunkios astmos gydymas omalizumabu gali padidinti rinovirusinės infekcijos galimybę ir sumažinti priešvirusinę nespecifinę imuninės sistemos atsaką. Vis dėlto, didesnė klinikinių tyrimų dalis rodo, kad pagrindinis uždegimo mechanizmas, sergant astma, yra antrojo tipo T limfocitų ir IL-4, IL-5, IL-13 sukiamas imuninės sistemos atsakas, o biologiniai vaistai yra nukreipti į šiuos uždegimo komponentus. Tačiau nei minėti citokinai, nei IgE antikūnai nedalyvauja imuninės sistemos mechanizme. Taigi, astmos biologinė terapija nesukelia imuninės sistemos slopinimo ir nedidina rizikos sirgti virusine infekcija [16]. Pavieniai sergančiųjų sunkia astma ir gydomų biologine terapija duomenys rodo, kad dupilumabas ir didelės įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės yra saugus ir veiksmingas gydymas netgi sergant COVID-19, tačiau klausimas apie poveikį priešvirusiniams imuninės sistemos mechanizmams išlieka neatsakytas [17]. Kanados alergologų ir klinikinių imunologų draugija pabrėžia, kad skirti biologinį vaistą astmai gydyti ir skiepijimą nuo COVID-19 tą pačią dieną negalima. Rekomenduotinas intervalas tarp dozių turėtų būti ne trumpesnis kaip 72 val.

Taigi, skiepijimai nuo COVID-19, gydant sunkią astmą biologine terapija, yra rekomenduotini ir gali būti atlikti bet kuriuo metu, palaikant vienos savaitės intervalą tarp abiejų vaistinių preparatų.

IŠVADOS

Sergant lėtinio uždegimo odos arba kvėpavimo takų ligomis, tokiomis kaip atopinis dermatitas, lėtinė spontanišė dilgėlinė arba astma, alerginių reakcijų rizika į skiepijimą nuo COVID-19 nepadidėja. Biologiniai vaistai skiriami gydant šias sunkios eigos ligas pasižymi veiksmingumu ir saugumu netgi SARS-CoV-2 viruso, jo sukiamos COVID-19 pandemijos akivaizdoje. Gydymas biologine terapija nėra kontraindikacija skiepijimams nuo COVID-19 ir atvirkščiai, dėl skiepijimo nereikalinga šio gydymo korekcija. Rekomenduojamas vienos savaitės intervalas tarp skiepijimo ir biologinio vaisto injekcijos.

LITERATŪRA

1. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic

disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy*. 2020;75(11):2764–74.

2. Chiricozzi A, Talamonti M, De Simone C, Galluzzo M, Gori N, Fabbrocini G, et al. Management of patients with atopic dermatitis undergoing systemic therapy during COVID-19 pandemic in Italy: Data from the DA-COVID-19 registry. *Allergy*. 2021;76(6):1813–24.
3. Klimek L, Bergmann KC, Brehler R, Pfützner W, Zuberbier T, Hartmann K, et al. Practical handling of allergic reactions to COVID-19 vaccines: A position paper from German and Austrian Allergy Societies AeDA, DGAKI, GPA and ÖGAI. *Allergo J Int*. 2021:1–17.
4. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517.
5. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, et al. ARIA-MASK Study Group. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020;75(7):1546–54.
6. Comirnaty skiepijimo informacinis lapelis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
7. Spikevax skiepijimo informacinis lapelis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-COVID-19-vaccine-moderna#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
8. Vaxzevria skiepijimo informacinis lapelis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-COVID-19-vaccine-astrazeneca#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
9. Janssen skiepijimo informacinis lapelis. Internetinė prieiga: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/COVID-19-vaccine-janssen#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
10. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021;76(6):1629–39.
11. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020;95(14):e1999–2008.
12. Romano C, Esposito S, Donnarumma G, Marrone A. Detection of neutralizing anti-SARS-CoV-2 antibodies in common variable immunodeficiency patients following immunization with mRNA vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021:S1081–1206(21)00523–8.
13. Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, Kleine-Tebbe J, Taube C, Wagenmann M, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologicals) – A Position Paper of the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select*. 2021;5:140–7.
14. Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 158–67.e1.
15. Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, de Bruin-Weller MS, Bieber T, Taieb A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):e308–11.
16. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, Nadeau KC, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021;76(3):689–97.
17. Bhalla A, Mukherjee M, Radford K, Nazy I, Kjarsgaard M, Bowdish DME, et al. Dupilumab, severe asthma airway responses, and SARS-CoV-2 serology. *Allergy*. 2021;76(3):957–8.