

# Liečba anti-CD20 prípravkami a očkovanie proti Covid-19

(Infoletter č. 7)

doc. MUDr. Martin Hrubíško, PhD., mim. prof.<sup>1,2</sup>

MUDr. Svetlana Hadvabová<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA

<sup>2</sup> Ústav laboratórnej medicíny SZU a OÚSA, Bratislava

<sup>3</sup> Ambulancia klinickej imunológie a alergológie Komárno

- **Antigén B-lymfocytov CD20** sa exprimuje na povrchu všetkých B-buniek počnúc fázou pro-B (CD45R<sup>+</sup>, CD117<sup>+</sup>) a postupne rastie v koncentrácii až do zrelosti<sup>(1)</sup>. Exprimuje sa vo všetkých štádiách vývoja B buniek okrem prvého a posledného - je prítomný od neskorých pro-B buniek po pamäťové bunky, ale nie na skorých pro-B bunkách, ani na plazmoblastoch a plazmatických bunkách<sup>(2, 3)</sup>. Jeho funkciou je sprostredkovanie B-lymfocytovej imunitnej odpovede, najmä proti T-nezávislým antigénom<sup>(4)</sup>.
- Znak CD20 sa nachádza aj na B-bunkových lymfómoch, vlasatobunkovej leukémii, chronickej lymfocytovej leukémii z B-buniek<sup>(2)</sup> ako aj na kmeňových bunkách rakoviny melanómu<sup>(3)</sup>.
- Za účelom liečby „CD20-pozitívnych chorôb“ sa vyvinul celý rad monoklonových **anti-CD-20** protilátok: rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab tiuxetan, tositmomab a ublituximab - všetky tieto sa používajú v liečbe B bunkových lymfómov a leukémií a B-bunkami sprostredkovaných autoimunitných chorôb; okrem toho sa ofatumumab schválil v liečbe chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) niektorých autoimunitných chorôb a roztrúsenej sklerózy a obinutuzumab tiež v liečbe CLL<sup>(5)</sup>.
- Anti-CD20 monoklonové protilátky indukujú rýchlu a prolongovanú depléciu B-buniek. Napríklad počas rituximabu je 20,8 dňa, ale obnova počtu B buniek sa zvyčajne začína iba 6–9 mesiacov po ukončení liečby a normálne hladiny sa dosiahnu po 9–12 mesiacoch<sup>(6)</sup>.
- **Pandémia COVID-19 vyvolala mnohé obavy najmä u chronicky chorých jedincov** (alergici, pacienti s autoimunitnými či onkologickými diagnózami) liečených imunoterapiou (vrátane alergénovej imunoterapie). Obavy vedú k nevhodnému odsunutiu alebo aj nepodaniu potrebnej, pre pacienta neraz esenciálnej liečby, a tak negatívne ovplyvneniu základnej choroby.
- Vieme, že **liekmi indukovaná inhibícia B lymfocytov**, ktorá je žiaduca pre niektoré autoimunitné a onkologické choroby, **nemá významný vplyv na prirodzenú imunitu ani na celkový počet T buniek vrátane CD8<sup>+</sup> buniek** a nimi sprostredkovanú imunitu - čo sú rozhodujúce zložky účinnej imunity voči vírusu SARS-CoV-2<sup>(7, 8)</sup>. Počiatočné antivírusové reakcie sú riadené hlavne T-bunkami, najmä CD8<sup>+</sup> cytotoxickými T-lymfocytmi a NK bunkami, menej B-lymfocytmi. To môže vysvetľovať, prečo sa pacienti liečení anti-CD20 prípravkami relatívne dobre vyrovnávajú s vírusovými infekciami. Tvorba protektívnych neutralizačných protilátok a vakcinačná odpoveď bude však u týchto jedincov oslabená až pokiaľ sa liečba neukončí a nedôjde aspoň k čiastočnej k obnove populácie B-lymfocytov, čo možno očakávať v horizonte 6-12 mesiacov<sup>(7)</sup>.

- Toto je podporené klinicky, pretože **väčšina ľudí s autoimunitnými ochoreniami liečených anti-CD-20 liečbou infikovaných SARS-CoV-2 sa uzdravila**. Preto by sa liečba základného ochorenia nemala prerušovať <sup>(7)</sup>.
- Na druhej strane posledné údaje naznačujú, že pacienti s rakovinou, najmä pacienti s hematologickými malignitami, sú náchylnejší na závažné komplikácie spôsobené infekciou SARS-CoV-2 <sup>(9, 10)</sup>.
- Dnes napriek tomu, že na liečbu ochorenia SARS-CoV-2 používame široké spektrum liekov s lepším či sporným efektom, musíme skonštatovať, že zatiaľ nemáme k dispozícii kauzálnu liečbu tohto ochorenia. Preto popri protiepidemických opatreniach očkovanie proti SARS-CoV-2 môže predstavovať najslubnejší prístup k trvalému zastaveniu súčasnej pandémie COVID-19.
- **Ale u pacientov liečených anti CD20 monoklonovými protilátkami**, napriek tomu, že hlavne pacienti s malignitami sú rizikovejšou skupinou na ťažší priebeh choroby COVID-19, **môže byť odpoveď na vakcínu obmedzená**. Preukázalo sa, že rituximab spôsobuje depléciu B lymfocytov v krvi, lymfatickom tkanive a do istej miery aj v kostnej dreni a môže tiež narušiť tvorbu zárodočných centier v sekundárnych lymfatických tkanivách <sup>(11)</sup>.
- Liečba anti-CD20 má za následok zhoršenú humorálnu imunitnú odpoveď na očkovanie. B lymfocyty sú potrebné na vývoj humorálnej imunitnej odpovede na neoantigény a dá sa predpokladať, že ich deplécia po anti-CD20 liečbe tým pádom znižuje aj odpoveď na očkovanie proti SARS-COV-2. Niekoľko štúdií preukázalo oslabenú odpoveď na vakcíny po očkovaní u pacientov s lymfómom <sup>(9, 10, 12)</sup> alebo autoimunitnými chorobami <sup>(13, 14)</sup> liečených rituximabom.
- Ukázalo sa, že aj T závislá imunitná odpoveď, ale aj odpoveď nezávislá na T bunkách, sú signifikantne zhoršené najmenej 6 mesiacov po liečbe rituximabom <sup>(15)</sup>. Terapia anti-CD20 teda na dlhý čas (mesiace až roky) komplexne naruší odpoveď na očkovanie.
- Ocrelizumab, používaný v liečbe sklerózy multiplex, tiež inhibuje odpoveď na očkovanie. Pri porovnaní skupiny pacientov so sklerózou multiplex ktorým bola podaná dávka 300 mg ocrelizumabu v dňoch 0 a 15 v porovnaní s tými, ktorí nedostali ocrelizumab (kontrola) a boli očkovaní od 12. do 24. týždňa po podaní ocrelizumabu, zaznamenala sa signifikantne nižšia odpoveď na očkovanie pneumokokovou vakcínou, tetanovým toxoidom ale aj na podanie vakcíny proti chrípke <sup>(7)</sup>.
- Pozorovali sa aj slabšie odpovede na očkovanie proti pneumokokom a chrípke u ľudí s imúnnou trombocytopeniou a reumatoidnou artritídou (RA) 6 mesiacov po liečbe rituximabom <sup>(11, 13, 16)</sup>. Znížená koncentrácia protilátok sa pozorovala aj u pacientov s RA po liečbe rituximabom očkovaných proti chrípke <sup>(17)</sup> a hepatitíde B <sup>(18)</sup> v období deplécie periférnych B lymfocytov.
- Existuje vysoko pravdepodobné riziko, že terapia anti-CD20 môže znížiť budúcu účinnosť vakcíny proti Covid-19. Žiaľ, pacientmi ktorí dostávajú liečbu anti-CD20 sú aj tí, ktorí najviac potrebujú ochrannú imunitu proti SARS-CoV-2 <sup>(19)</sup>.
- **Z týchto dôvodov väčšina stanovísk (guidelines) odporúča očkovať najskôr 6 mesiacov po poslednej dávke rituximabu** <sup>(19)</sup>. Slovenská transplantologická spoločnosť udáva interval 3-6 mesiacov <sup>(20)</sup>.

- Aj keď je protinádorová liečba život zachraňujúca, odporúča sa, aby lekári starostlivo **zvážili pomer rizika a prínosu anti CD20 liečby** u pacientov, ktorí aktuálne takúto liečbu dostávajú alebo sa u nich táto liečba zvažuje. Najmä ide o pacientov u ktorých sa touto liečbou neočakáva zlepšenie celkového prežitia (napríklad udržiavacia liečba folikulárneho lymfómu). Ak je po poslednej dávke anti-CD20 pred účinnou vakcináciou nevyhnutný časový rámec 6 mesiacov a ak vieme, že vakcína bude čoskoro k dispozícii, je potrebné zvážiť prerušenie liečby anti-CD20 u pacientov, ktorí môžu toto prerušenie tolerovať <sup>(8)</sup>. Platí to najmä vtedy, ak liečba anti-CD20 nie je urgentná, potenciálne nevyhnutná alebo nahraditeľná alternatívnou liečbou, alebo ak u týchto vysokorizikových pacientov klinický prínos neprevažuje nad rizikom infekcie COVID-19.
- U pacientov s autoimunitnými ochoreniami liečených anti-CD20 prípravkami sa zdá, že výskyt ťažšieho priebehu COVID-19 je menej častý. Bola vyslovená hypotéza, že imunosupresívna liečba dokonca môže chrániť pred ťažkou formou ochorenia COVID-19. Nie je to celkom prekvapivé, pretože závažné pľúcne komplikácie infekcie COVID-19 sú imunitne sprostredkované <sup>(8)</sup>.
- Preto u pacientov **s autoimunitnými ochoreniami liečených anti-CD20** možno podľa niektorých názorov zvážiť očkovanie proti SARS-CoV-2 aj pri tejto liečbe <sup>(7)</sup>, imunitná odpoveď bez prerušenia tejto liečby je ale tak či tak otázná. Minimálne sa predpokladá rozvoj špecifickej celulárnej imunitnej odpovede. Ďalšie poznatky týkajúce sa prípadného rizika a benefitu môžeme získať zo štúdií hodnotiacich mieru sérokonverzie u pacientov, ktorí prekonali COVID-19 popri alebo po liečbe anti-CD20 <sup>(19)</sup>. Budúcnosť prinesie iste ďalšie poznatky.

## Literatúra:

1. Hardy, Richard (2008). "Chapter 7: B Lymphocyte Development and Biology". In Paul, William (ed.). *Fundamental Immunology (Book)* (6th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 237–269. ISBN 978-0-7817-6519-0.
2. Walport M, Murphy K, Janeway C, Travers PJ (2008). *Janeway's Immunobiology* (7th ed.). New York: Garland Science. ISBN 978-0-8153-4123-9.
3. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al.: "A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas". *Cancer Research* 2005; 65 (20): 9328–37. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1343. PMID 16230395.
4. Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *The Journal of Clinical Investigation* 2010; 120 (1): 214–22.
5. CD20. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/CD20>. Prezerané 25.01.2021.
6. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16 (8): 2825-2833. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2825>.
7. Baker D, Roberts CAK, Pryce G, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2020; 202(2): 149-161. doi: 10.1111/cei.13495. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32671831; PMCID: PMC7405500.
8. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al., Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *The Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 518–26. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30121-1)
9. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood.* 2011; 118: 6769-6771. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-372649>.
10. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol.* 2011; 186: 6044-6055. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004095>

11. Baker D, Pryce G, Amor S, et al. Learning from other autoimmunities to understand targeting of B-cells to control multiple sclerosis. *Brain* 2018; 141: 2824– 8.
12. Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T, Takamatsu Y, Ikematsu H, Tamura K. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematop.* 2009; 49: 9-13 <https://doi.org/10.3960/jslrt.49.9>
13. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 64-74. <https://doi.org/10.1002/art.25034>
14. Kim W, Kim S.H, Huh S.Y, Kong S.Y, Choi Y.J, Cheong H.J, et al. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 975-980 <https://doi.org/10.1111/ene.12132>
15. Omarini C, Maur M, Luppi G, et al. Cancer treatment during the coronavirus disease 2019 pandemic: do not postpone, do it! *Eur J Canc.* 2020; 133: 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.034>
16. Nazi I, Kelton JG, Larché M, et al. The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood* 2013; 122: 1946– 53.
17. Van Assen S, Holvast A, Telgt DS, et al. Patients with humoral primary immunodeficiency do not develop protective anti-influenza antibody titres after vaccination with trivalent subunit influenza vaccine. *Clin Immunol* 2010; 136: 228-35.
18. Richi P, Alonso O, Martín MD, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol* 2020.
19. Houot R, Levy R, Cartron G, et al. Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine? *Eur J Cancer* 2020; 136: 4-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.017>.
20. Stanovisko Výboru Slovenskej transplantologickej spoločnosti SLS k očkovaniu proti ochoreniu COVID-19 u pacientov po transplantácii solídnych orgánov 4. januára 2021. [https://www.transplant.sk/sites/default/files/field\\_downloads/2021-01-05/odporucanie\\_STS\\_vakcinacia.pdf](https://www.transplant.sk/sites/default/files/field_downloads/2021-01-05/odporucanie_STS_vakcinacia.pdf)