

CLINICAL SCIENCE

Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort

Ulf M Geisen,¹ Dennis K Berner,¹ Florian Tran,^{2,3} Melike Sümbül,⁴ Lena Vullriede,¹ Maria Ciripoi,¹ Hayley M Reid,¹ Annika Schaffarzyk,⁵ Ann C Longardt,⁶ Jeanette Franzenburg,^{7,8} Paula Hoff,⁹ Jan H Schirmer,¹ Rainald Zeuner,¹ Anette Friedrichs,² Andrea Steinbach,¹ Christine Knies,¹⁰ Robert DH Markewitz ,¹¹ Peter J Morrison,⁴ Sascha Gerdes,⁴ Stefan Schreiber,^{7,12} Bimba F Hoyer ¹

Ann Rheum Dis 2021 Online ahead of print

志水 隼人

膠原病Journal Club 2021年6月2日

はじめに

- mRNAワクチンの臨床試験では、慢性炎症性疾患罹患者や免疫抑制薬使用中の患者は除外されている。
- 慢性炎症性疾患に対する免疫抑制薬が、ワクチンの反応に与える影響はわかっていない。
- mRNAワクチンによる炎症性疾患悪化も懸念されている。

**COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary
for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases**

Developed by the ACR COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Task Force

2021年2月8日に発表

4月28日にupdateされている

薬剤	推奨	コンセンサス
ヒドロキシクロロキン(HCQ) アプレミラスト, IVIG PSL<20mg/d	投薬やワクチン接種の タイミング変更は不要	Strong- Moderate
サラゾスルファピリジン(SASP) レフルノミド(LEF) アザチオプリン(AZA) 内服シクロホスファミド(POCY) TNF阻害薬, IL-6受容体阻害薬 IL-1阻害薬, IL-17阻害薬 IL-23/23阻害薬, IL-23阻害薬 ベリムマブ(BEL) 内服カルシニューリン阻害薬(CNI) PSL≧20mg/d	投薬やワクチン接種の タイミング変更は不要	Moderate

薬剤	推奨	コンセンサス
ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	病勢が安定していれば、それぞれのワクチン接種後にMMFを1週間休薬	Moderate
メトトレキサート (MTX)	<p>[2回接種mRNAワクチンの場合]</p> <p>病勢が安定していれば、それぞれのワクチン接種後にMTXを1週間休薬</p> <p>→ワクチン接種して次のMTX内服を休薬</p>	Moderate
	<p>[1回接種ワクチンの場合]</p> <p>病勢が安定していれば、ワクチン接種後にMTXを2週間休薬</p> <p>→ワクチン接種してから2回分のMTX内服を休薬</p>	Moderate

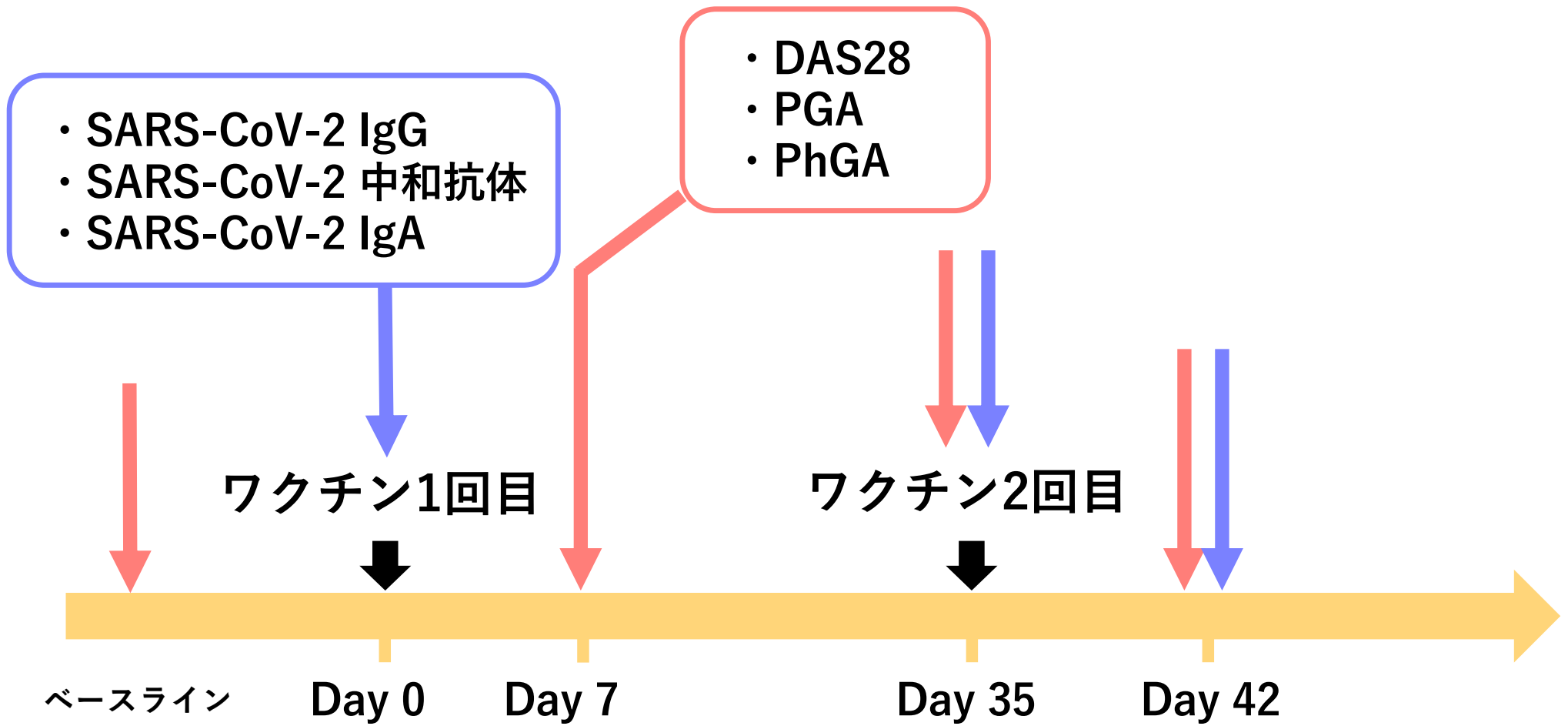
薬剤	推奨	コンセンサス
JAK阻害薬	それぞれのワクチン接種後にJAK阻害薬を1週間休薬	Moderate
アバタセプト皮下注 (ABT)	<p>初回接種の前後1週間はABTを休薬。 <u>2回目接種時の休薬は不要。</u></p> <p>→接種前後のABTを休薬</p>	Moderate
アバタセプト点滴静注 (ABT)	<p>初回のワクチン接種がABT投与4週間後になるように調整し、ワクチン接種後1週間はABT投与を延期する。</p> <p><u>2回目接種時の調整は不要。</u></p>	Moderate

薬剤	推奨	コンセンサス
IVCY	可能なら、それぞれのワクチン接種後、約1週間後に投与する。	Moderate
リツキシマブ(RTX)	患者のCOVID-19リスクが低い、あるいは自己隔離などの予防的対応によって感染リスク低減が可能なら、次に予定しているRTXの約4週間前からワクチンシリーズを開始して、疾患活動性が許すなら、2回目のワクチン接種2-4週間後にRTXを投与する。	Moderate
アセトアミノフェン NSAIDs	病勢が安定している患者では、ワクチン接種前の24時間は休薬する。ただしワクチン接種後の症状に対しての使用は制限しない。	Moderate

今回の研究

方法

- ドイツで行われた非ランダム化試験
- 健常コントロール：医療従事者
- 患者：リウマチ科通院中の患者（多くが医療従事者）
- ワクチン：BioNtech/PfizerあるいはModernaワクチン



※80歳以上は21日空けて2回目接種

結果

対象

健常コントロール

42名

69.2%が女性

平均年齢 37.5歳

慢性炎症性疾患患者

26名

64.3%が女性

平均年齢 50.5歳

- ・慢性炎症性疾患患者の多くが医療従事者
- ・COVID-19罹患歴なし

Table 1 Demographics and clinical characteristics of the included patients

Sex	Age (years)	Inflammatory disease	Biological DMARD	Conventional DMARD	Steroids
F	44	Psoriatic arthritis	Golimumab	Leflunomide	5 mg prednisolone
F	35	Psoriatic arthritis	Certolizumab pegol	-	-
F	43	Rheumatoid arthritis	Certolizumab pegol	-	5 mg prednisolone
M	46	MCTD	-	Hydroxychloroquine	-
F	39	Rheumatoid arthritis	Etanercept	Leflunomide	-
F	51	Rheumatoid arthritis	-	Sulfasalazine	-
F	65	Spondyloarthritis	Infliximab	-	-
M	38	Spondyloarthritis	Etanercept	-	-
F	45	Sarcoidosis	Infliximab	-	15 mg prednisolone
F	33	Rheumatoid arthritis	Certolizumab pegol	-	-
M	84	Giant cell vasculitis	Tocilizumab	-	5 mg prednisolone
F	47	Psoriasis	Ixekizumab	-	-
M	83	Rheumatoid arthritis	Etanercept	-	2.5 mg prednisolone
M	38	Crohn's disease	Vedolizumab	-	-
F	53	Rheumatoid arthritis	-	Leflunomide	7 mg prednisolone
F	24	Systemic lupus erythematosus	-	Hydroxychloroquine	-
M	42	Psoriasis	Adalimumab	-	-
F	54	Rheumatoid arthritis	Adalimumab	-	-
M	58	Spondyloarthritis	Secukinumab	-	-
F	51	Psoriasis	Secukinumab	-	-
F	53	Crohn's disease	Infliximab	-	-
M	61	Psoriasis	Ustekinumab	-	-
M	36	Systemic lupus erythematosus	Belimumab	Hydroxychloroquine	-
F	89	Myositis	-	-	2.5 mg prednisolone
F	49	Multiple sclerosis/Crohn's disease	-	Azathioprine	-
F	54	Rheumatoid arthritis	Adalimumab	-	-

背景疾患

- RA 8名
- 尋常性乾癬 4名
- SpA 3名
- クローン病 3名
- PsA 2名
- SLE 2名
- MCTD 1名
- 筋炎 1名
- GCA 1名
- サルコイドーシス 1名
- 多発性硬化症 1名

※1名はMSとクローン病の合併

治療薬

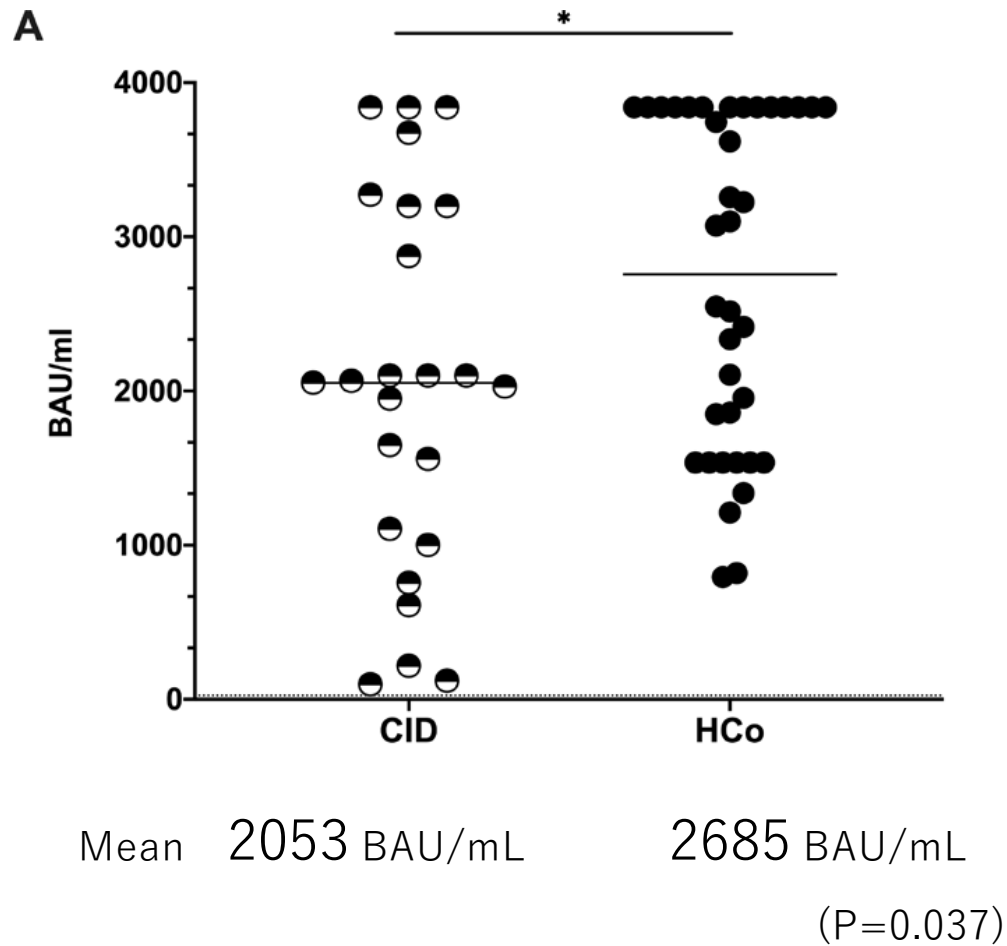
• bDMARD

- TNFi 13名
(CZP3, ETN3, IFX3, ADA3, GLM1)
- IL-17i 3名
(IXE1, SEC2)
- IL-6i (TCZ) 1名
- IL-12/23i 1名
- BEL 1名
- Vedolizumab 1名

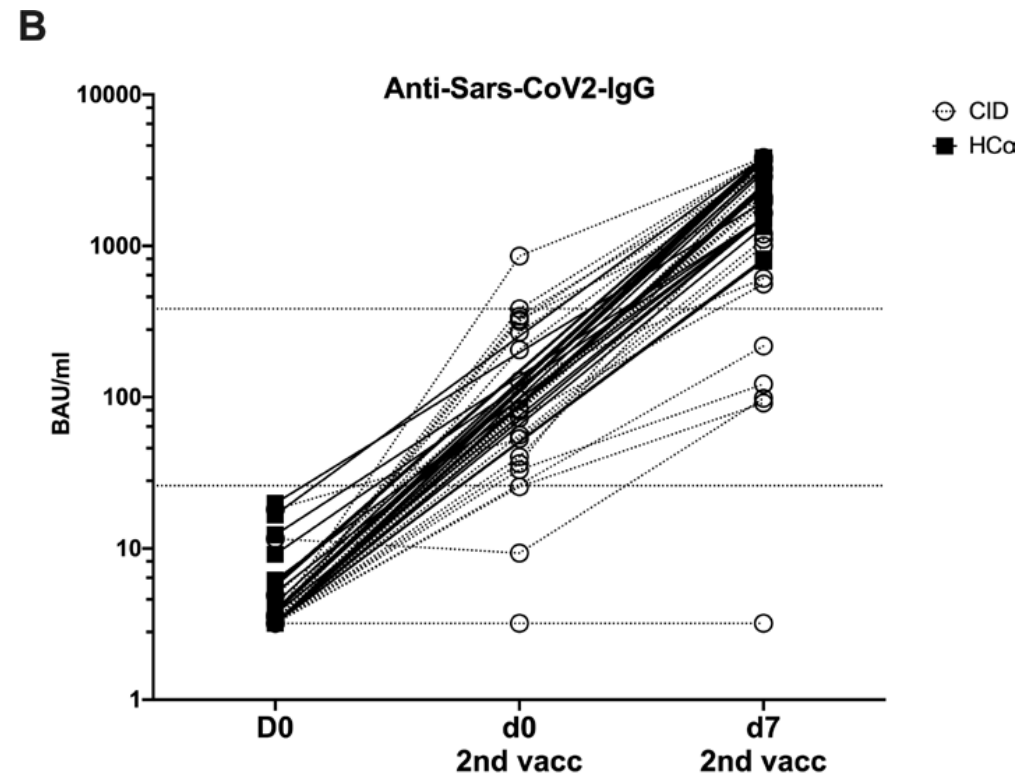
• csDMARD

- LEF 3名
- HCQ 3名
- SASP 1名
- AZA 1名

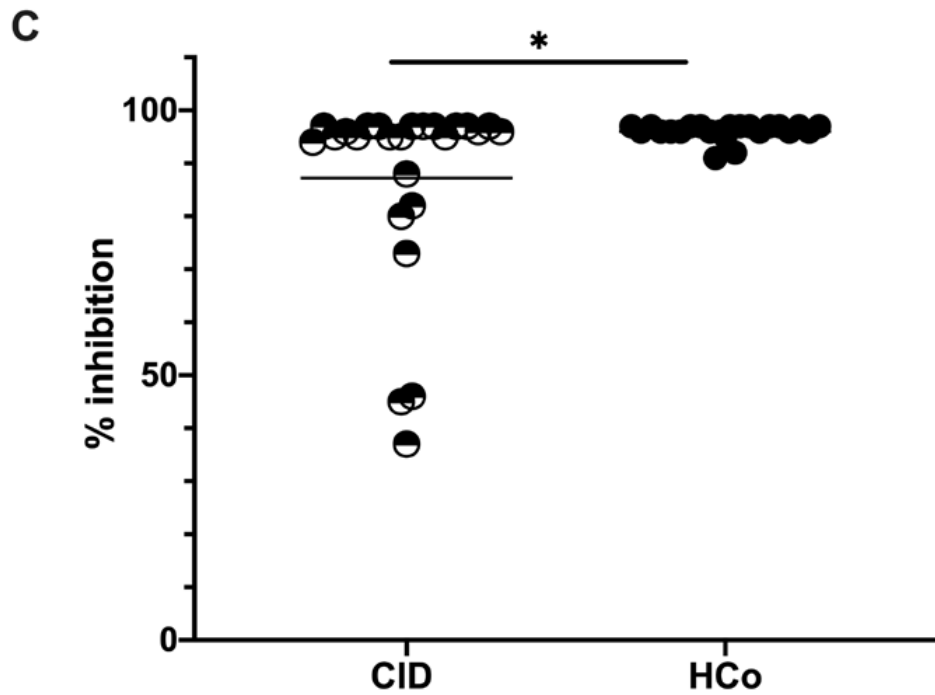
• PSL 7名



A : 2回目接種から7日後の
SARS-CoV-2 IgG

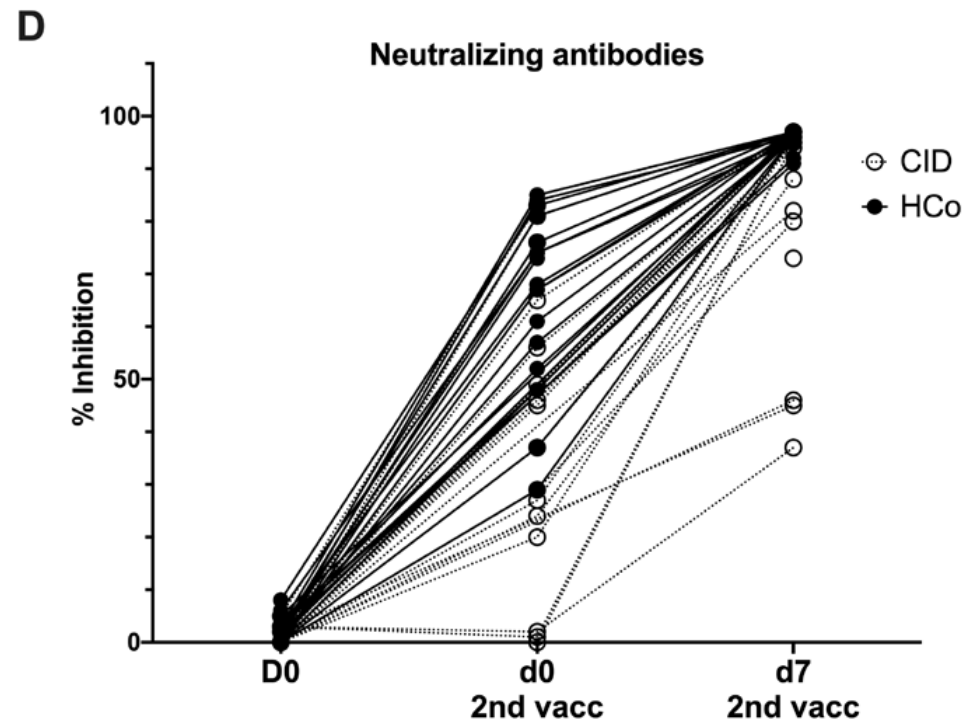


B : SARS-CoV-2 IgGの推移



Mean 87.42 % 96.04 %
 (P=0.0442)

C : 2回目接種から7日後の
 阻害活性



D : 中和抗体の推移

2回目接種から7日後(?)のSARS-CoV-2 IgG

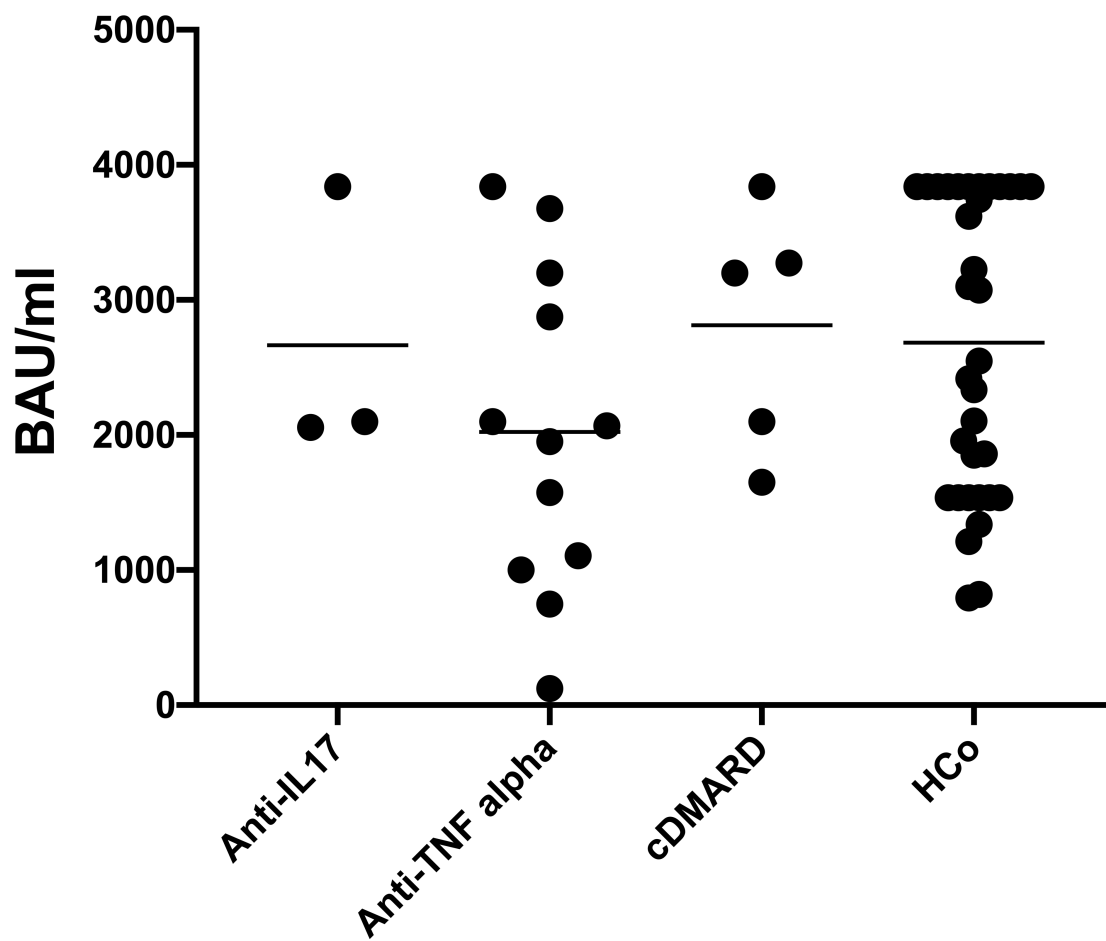


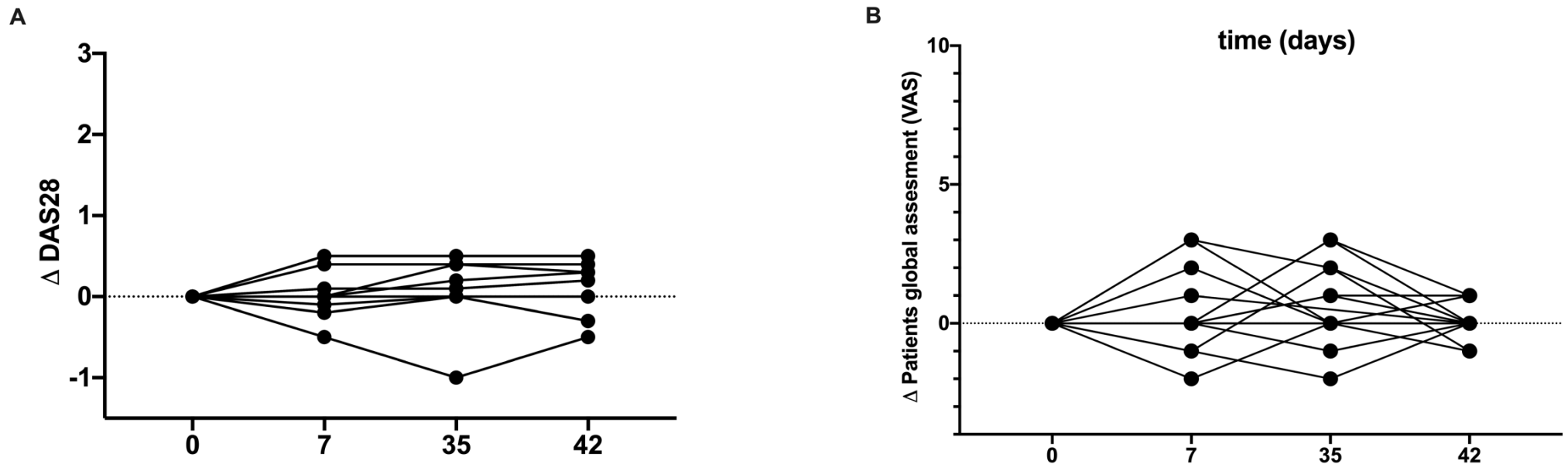
Table 2 Side effects after secondary immunisation in healthy controls and patients with CID as documented 7 days after the vaccination

Symptoms	Healthy donors n=38/42 (%)		Patients n=26/26 (%)	
	N	%	N	%
Local pain at injection side	25	65.8	17	65.4
Local reddening	2	5.6	2	7.7
Local swelling	4	11.1	4	15.4
Fatigue	16	43.2	14	53.8
Headache	13	35.1	10	38.5
Fever >38°C	5	13.5	0	0
Fever >40°C	0	0	0	0
Lymph node swelling	4	10.8	3	11.5
Chills	8	21.6	1	3.8
Arthralgia	6	16.2	4	15.4
Myalgia	12	31.6	11	42.3
Other side effects	7	18.4	5	19.2
Need for NSAIDs	10	26.3	9	34.6

CID患者で多い

- 倦怠感
- 筋肉痛

慢性炎症性疾患の活動性



炎症性関節炎におけるDAS28(A)と全てのCID患者における患者VAS(B)を見た場合、治療介入を要する悪化はなかった

Limitation

- 患者数が少ない
- MTX, MMF, ABT, RTX使用者がいない
- 実際の感染予防効果は評価できていない