



عنوان: فاصله زمانی مجاز بین مصرف متوتروکسات

و کورتیکواستروئیدها (داروهای سرکوب گر ایمنی)

با انجام واکسیناسیون چقدر باید باشد؟

پیام اصلی

- بیمارانی که از داروهای سرکوبگر ایمنی استفاده می‌کنند همانند جمعیت عمومی باید در برابر کووید-۱۹ واکسینه شوند. با این حال واکسیناسیون این بیماران ترجیحاً زمانی باید انجام شود که بیماری آنها تحت کنترل است و درگیر عفونت دیگری نیستند؛
- قبل از واکسیناسیون لازم است که نوع و دوز داروی سرکوبگر ایمنی که این بیماران دریافت می‌کنند توسط پزشک، بررسی دقیق شود؛
- در حالی که توجه به نوع واکسن مورد استفاده اهمیت دارد، به نظر نمی‌رسد که داروهای که تنها به میزان کمی فعالیت سیستم ایمنی را محدود می‌کنند تأثیری بر اثربخشی واکسن داشته باشند؛
- واکسیناسیون بیمارانی که دوز بالای کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند باید زمانی انجام شود که دوز روزانه آن به کمتر از ۱۰ میلی‌گرم پردنیزولون روزانه یا معادل آن برسد؛
- در صورت ثبات وضعیت بالینی بیماران، برای اثربخشی بهتر واکسن با تشخیص پزشک می‌توان مصرف متوتروکسات را تا دو هفته بعد از دریافت واکسن قطع کرد.

به سفارش معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

گزاره برگ پیش رو، مرور سریع مطالعات موجود است که توسط موسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران تهیه شده است و دستورالعمل تخصصی نیست، لذا در استفاده از مطالب این گزاره برگ این موضوع مدنظر قرار گیرد.

مقدمه

گسترش روز افزون آمار مبتلایان به بیماری کووید-۱۹ و نبود درمان قطعی برای این بیماری، نیاز به واکسیناسیون گسترده جامعه را تنها راه برون رفت از اپیدمی حاضر معرفی می‌کند. در حالی که گزارش‌های موفقیت‌آمیز آزمایشات مرحله سوم واکسن‌های تولید شده در پلتفرم‌های مختلف، بسیار نویدبخش می‌باشد، ابهامات و سؤالات متعددی در زمینه ایمنی و اثربخشی این واکسن‌ها در جمعیت‌های خاص وجود دارد. یک دسته از جمعیت‌هایی که استفاده از واکسن‌ها در آنها مورد سؤال واقع می‌شود بیمارانی هستند که به علل مختلف از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مانند متوتروکسات و کورتیکواستروئیدها استفاده می‌کنند.

از آنجا که بیماران مبتلا به نقص ایمنی از جمله بیماران مبتلا به اختلالات خودایمنی یا افرادی که از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی استفاده می‌کنند از مطالعات کارآزمایی بالینی واکسن‌ها حذف شده‌اند، ابهامات در مورد واکسیناسیون این بیماران وجود دارد (۱).

در گواهی‌های سازمان غذا و داروی آمریکا که برای استفاده اضطراری از واکسن‌های متعدد از جمله واکسن فایزر و مدرنا صادر شده، قید شده است که واکنش ایمنی نسبت به واکسن در افراد دارای نقص ایمنی شامل افرادی که تحت درمان با سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند، ممکن است کاهش یافته باشد (۲).

این موضوع پیش از این در اثربخشی واکسن‌های آنفلوآنزای فصلی و پنوموکوک در بیماران آرتریت روماتوئید که از متوتروکسات استفاده می‌کردند، بررسی شده است و مشخص گردید که متوتروکسات ایمنی هومورال به واکسیناسیون پنوموکوک را کاهش می‌دهد و ممکن است پاسخ به واکسیناسیون آنفلوآنزا را نیز مختل کند (۳).

ارزیابی مطالعات و شواهد

در حال حاضر چندین مطالعه کارآزمایی بالینی در حال اجرا هستند که به بررسی ایمنی هومورال و سلولی بیماران نقص ایمنی به واکسیناسیون علیه کووید-۱۹ می‌پردازند (۴-۶).

پیش‌بینی می‌شود که بعضی از این مطالعات تا سال آینده به پایان برسند که در این صورت می‌توان اطلاعات دقیقتری در خصوص واکسیناسیون این افراد به دست آورد.

آنچه که در حال حاضر در خصوص واکسیناسیون بیماران نقص ایمنی در اختیار است مربوط به مطالعات انجام شده بر سایر واکسن‌ها در این گروه از بیماران است.

متخصصین و انجمن‌های بالینی با استفاده از همین شواهد در صدد ارائه پیشنهادات کاربردی جهت واکسیناسیون بیماران نقص ایمنی علیه بیماری کووید-۱۹ برآمده‌اند.

متوتروکسات

کارآزمایی بالینی که توسط Park و همکارانش در سال ۲۰۱۷ بر روی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که از متوتروکسات استفاده می‌کنند، انجام شده است، نشان داد که در صورتی که داروی متوتروکسات به مدت دو هفته قبل از تزریق واکسن آنفلوآنزای فصلی قطع شود و دو هفته بعد از تزریق واکسن، مجدداً شروع شود، بیشترین اثربخشی واکسن در مقایسه با سایر روش‌های قطع دارو دیده می‌شود. اما توجه به این نکته ضروری است که این روش موجب افزایش شعله‌ور شدن بیماری نیز شده است (۷).

کارآزمایی بالینی که مجدداً توسط Park و همکارانش در سال ۲۰۱۸ بر روی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که از متوتروکسات استفاده می‌کنند، انجام شد. نشان داد که قطع موقت متوتروکسات به مدت دو هفته پس از واکسیناسیون، بدون افزایش شعله‌ور شدن بیماری، باعث افزایش ایمنی‌زایی واکسیناسیون آنفلوآنزای فصلی در این بیماران می‌شود (۸).

در آزمون تعقیبی^۲ که بر مطالعه قبلی صورت گرفته بود، مشخص شد که با توجه به اینکه داروی متوتروکسات بر خلاف اثر تدریجی که بر کنترل آرتریت روماتوئید دارد، اثر فوری بر ایمنی هومورال ناشی از واکسن دارد و مدت زمان قطع دارو قبل از دریافت واکسن، تأثیری بر اثربخشی واکسن ندارد اما قطع مصرف دارو به مدت دو هفته بعد از تزریق واکسن بر افزایش اثربخشی واکسن قابل مشاهده است (۹).

- Flare
- Post hoc

کور تیکواستروئیدها

کور تیکواستروئیدها به طور وابسته به دوز بر اثر واکسن‌های پنوموکوک و آنفلوآنزا تأثیر می‌گذارند. چندین مطالعه، تأثیر درمان با کور تیکواستروئیدها را بر ایمنی هومورال و سلولی واکسن‌های مختلف ارزیابی کرده‌اند.

کاهش پاسخ سرولوژیکی و محافظت در برابر بیماری در واکسن‌های پنوموکوک در دوزهای ۲۰ میلی‌گرم روزانه پردنیزولون یا بالاتر نشان داده شده است. همچنین شواهدی از تأخیر پاسخ به واکسیناسیون هپاتیت B در کودکان تحت درمان با استروئید با دوز بالا برای سندرم نفروتیک و آنفلوآنزا مشاهده شده است.

در حالی که این یافته‌ها نشان می‌دهد که استفاده از استروئیدها به صورت مزمن و با دوز بالا ممکن است ایمنی مبتنی بر واکسن را مختل کنند، اما تأثیر آنها در این مطالعات اندک بود. علاوه بر این، مطالعات نشان نمی‌دهند که استفاده کوتاه مدت از استروئیدهای سیستمیک که به صورت بولوس تجویز می‌شوند بر اثربخشی واکسن تأثیر بگذارد. این امر در مورد گزاف و آنفلوآنزا صادق بوده است. به علاوه، به نظر نمی‌رسد که استروئیدهای استنشاقی بر پاسخ سرولوژیکی به واکسیناسیون هپاتیت B تأثیر بگذارند (۱۰).

مرکز مدیریت و پیشگیری از بیماری‌های آمریکا استفاده از درمان استروئیدی در حالت‌های زیر را موجب سرکوب سیستم ایمنی به نحوی که تجویز واکسن‌های ویروس زنده را منع کند، نمی‌داند:

تجویز کور تیکواستروئید برای مدت کوتاه (کمتر از ۲ هفته)، دوزهای کم تا متوسط؛ درمان طولانی مدت با دریافت متناوب داروهای کوتاه اثر؛ دوزهای فیزیولوژیک (درمان جایگزین)؛ یا به صورت موضعی (پوستی یا چشمی)، توسط آنروسل یا تزریق داخل مفصلی، آبکیس یا تاندون.

اثرات سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با داروهای استروئیدی متفاوت است، اما بسیاری از پزشکان دوز معادل ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم از وزن بدن یا مجموع ۲۰ میلی‌گرم در روز پردنیزولون را به عنوان ایمنی سرکوب‌کننده کافی برای افزایش نگرانی در مورد ایمن سازی با واکسن‌های ویروس زنده در نظر می‌گیرند (۱۱).

مطالعه Arnold شواهد واکسیناسیون را در بیماران روماتوئیدی تحت درمان بررسی کرده که نتیجه آن در جدول زیر منعکس می‌شود (۱۲):

دارو	یافته‌ها	توصیه‌ها
کور تیکواستروئیدها	<ul style="list-style-type: none"> دوزهای بالای ۱۰ میلی‌گرم روزانه موجب کاهش ایمنی هومورال می‌شود. دوزهای کمتر از ۱۰ میلی‌گرم روزانه تأثیری بر ایمنی هومورال ندارند. 	<ul style="list-style-type: none"> جهت حفظ اثربخشی واکسن، با توجه به شرایط بیمار، ممکن است پزشک دوز پردنیزولون را به تدریج به زیر ۱۰ میلی‌گرم روزانه برساند.
متوتروکسات	<ul style="list-style-type: none"> مصرف متوتروکسات می‌تواند ایمنی هومورال به واکسن‌های پنوموکوک و آنفلوآنزا را مختل کند. داده‌های محدود نشان می‌دهند که در صورت توقف مصرف متوتروکسات به مدت دو هفته پس از دریافت واکسن آنفلوآنزا، ایمنی هومورال ایجاد شده، بهبود می‌یابد. توقف مصرف متوتروکسات به میزان بیش از دو هفته موجب افزایش ریسک شعله‌ور شدن بیماری می‌شود. 	<ul style="list-style-type: none"> برخی شواهد، توصیه به توقف متوتروکسات به مدت دو هفته پس از واکسیناسیون را دارند. با توجه به ریسک شعله‌ور شدن بیماری ممکن است قابل تعمیم نباشد و نیاز به داده‌های بیشتری می‌باشد.

نتیجه گیری

- حذف بیماران با نقص ایمنی از جمله افرادی که داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی استفاده می‌کنند از مطالعات کارآزمایی بالینی ناظر به ایمنی و اثربخشی واکسن‌ها موجب شده است که ابهاماتی در زمینه به‌کارگیری واکسن‌های کووید-۱۹ در این افراد ایجاد شود. تا زمانی که نتیجه مطالعات جدید بر روی ایمنی و اثربخشی واکسن‌های کووید-۱۹ بر بیماران نقص ایمنی به پایان نرسیده و نتایج آن منتشر نشود، تصمیم‌گیری در خصوص این بیماران، براساس مطالعات انجام شده بر سایر واکسن‌ها در این گروه بیماران است؛
- ایمنی و اثر بخشی برنامه واکسیناسیون، بستگی به نوع واکسن و همینطور تأثیر داروی سرکوبگر سیستم ایمنی که افراد دریافت می‌کنند بر ایمنی هومورال و سلولی ناشی از دریافت واکسن دارد. در این گروه از بیماران لازم است که با توجه به موازنه مزایای واکسیناسیون، خطرات قطع داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی و با ملاحظه شرایط هر فرد، تصمیمات مقتضی در این خصوص گرفته شود.

منابع

- Sonani B, Aslam F, Goyal A, Patel J, Bansal P. COVID-19 vaccination in immunocompromised patients. *Clinical rheumatology*. 2021;40(2):797-8.
- FDA. EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE 2021 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/54f93d4b-d9e5-4802-8ea9-74f697d0655a/54f93d4b-d9e5-4802-8ea9-74f697d0655a.xml>].
- Hua C, Barneche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor l, and rituximab on the immune response to pneumococcal vaccines with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2014;66(7):1016-26.
- Study of the Humoral Response to SARS-CoV-2 Variants and of the Cellular Response After Vaccination Against COVID-19 in Immunocompromised People (COVIVAC-ID) [Internet]. 2021 [cited 31 July 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844489?term=covid%2C+immunosuppressed&cond=vaccine&draw=2&rank=7>.
- Covid-19 Vaccine Response in Immunocompromised Haematology Patients (COVAC-IC) [Internet]. 2021 [cited 31 July 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04805216?term=covid%2C+immunosuppressed&cond=vaccine&draw=2&rank=5>.
- Study Evaluating SARS-CoV-2 (COVID-19) Humoral Response After BNT162b2 Vaccine in Immunocompromised Adults Compared to Healthy Adults (EREVA) [Internet]. 2021 [cited 31 July 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04952766?term=covid%2C+immunosuppressed&cond=vaccine&draw=2&rank=4>.
- Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(9):1559-65.
- Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha Y-J, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):898-904.
- Park JK, Choi Y, Winthrop KL, Song YW, Lee EB. Optimal time between the last methotrexate administration and seasonal influenza vaccination in rheumatoid arthritis: post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(9):1283-4.
- Chakravarthy K, Strand N, Froese A, Sayed D, Narra LR, Chaturvedi R, et al. Recommendations and Guidance for Steroid Injection Therapy and COVID-19 Vaccine Administration from the American Society of Pain and Neuroscience (ASPN). *Journal of Pain Research*. 2021;14:623.
- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. [Internet]. 1993. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm>.
- Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology*. 2021.

