

Astma i choroby alergiczne a COVID-19

Asthma and allergic diseases and COVID-19

Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: dr hab. med. Andrzej Chciałowski

Streszczenie. W pracy przedstawiono stan wiedzy po upływie roku doświadczeń z pandemią COVID-19, ze szczególnym uwzględnieniem problemów, jakie pojawiły się w opiece nad chorymi na astmę i choroby alergiczne. Ogólnie przedstawiono mechanizm zarażenia komórek przez SARS-CoV-2 oraz obraz kliniczny i następstwa COVID-19. Omówiono takie problemy, jak ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 chorych na astmę i choroby alergiczne, przebieg COVID-19 u takich chorych oraz czy zakażenie SARS-CoV-2 może wywołać zaostrzenie astmy. Wyjaśniono, jak należy leczyć zaostrzenia astmy w czasie pandemii COVID-19 i zaostrzenie astmy u chorego na COVID-19, a także jak leczyć przewlekłe astmę w czasie pandemii COVID-19 oraz jakie procedury diagnostyczno-lecznicze trzeba ograniczyć. Przedstawiono zasady pracy alergologa w czasie pandemii COVID-19 oraz wytyczne odnośnie do indywidualnego zabezpieczenia personelu medycznego wykonującego procedury u chorych na astmę oraz choroby alergiczne w dobie pandemii.

Słowa kluczowe: SARS-CoV-2, COVID-19, astma

Abstract. The study presents a current state of knowledge following a year of our experience with a COVID-19 pandemic, especially regarding the issues that arose while caring for asthma and allergy patients. It generally shows a cellular mechanism of SARS-CoV-2 infection, its clinical presentation and consequences. A risk and course of infection in asthma and allergy patients, as well as the COVID-19 potential impact on asthma flare-ups were discussed. The paper describes how to treat asthma flare-ups during the COVID-19 pandemic, how to proceed with asthma flare-up patients infected with COVID-19, how to treat chronic asthma during the COVID-19 pandemic and which medical and diagnostic procedures should be limited. It presents the guidelines for allergists during the pandemic and for individual protection of health professionals delivering asthma and allergy care in the era of the pandemic.

Key words: asthma, COVID-19, SARS-CoV-2

Nadesłano: 21.12.2020. Przyjęto do druku: 22.12.2020

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2021; 99 (1): 28–35

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Jerzy Kruszewski

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

e-mail: jkruszewski@wim.mil.pl

Wstęp

Pandemia COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) wywołana zarażeniami SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) trwa już ponad rok [1].

Według oficjalnych statystyk w tym czasie na świecie zarażeniu uległo około 70 mln osób, z których blisko 2 mln zmarły. W naszym kraju to odpowiednio niemal 1,5 mln zakażonych i 30 tys. zgonów.

W porównaniu z innymi znanymi już wirusami SARS (*severe acute respiratory syndrome* – ciężki ostry zespół oddechowy) i MERS (*Middle East respiratory*

syndrome – bliskowschodni zespół oddechowy) SARS-CoV-2 okazał się dużo bardziej zakaźny, ale znacznie mniej śmiertelny.

W pracy podsumowano obecny stan wiedzy (koniec 2020 r.) na temat wpływu pandemii COVID-19 na opiekę nad chorymi na astmę i choroby alergiczne.

Mechanizm zarażenia komórek przez SARS-CoV-2

Do wnętrza ludzkiego ciała SARS-CoV-2 dostaje się przez nos, gardło, a potem przemieszcza się do dolnych części układu oddechowego.

Choć wszystkie mechanizmy warunkujące fuzję wirusa z komórkami nie zostały jeszcze poznane, wiadomo, że kluczowym białkiem koniecznym do zakażenia komórek przez SARS-CoV-2 jest białko S (*spike*) jego kolca, składające się z trzech podjednostek: S1, S2 i S2' (łącznie 1272 aminokwasy). Podjednostka S1 białka S łączy się z białkiem ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2* – enzym konwertujący angiotensynę typu 2), znajdującym się w wielu komórkach ludzkiego organizmu (płuc, tętnic, serca, nerek, jelit), przede wszystkim pęcherzyków płucnych [3]. Powinowactwo SARS-CoV-2 do ACE2 jest wyjątkowe, bo aż 10 razy silniejsze niż w przypadku SARS-CoV-1, odpowiedzialnego za pandemię w 2002 r. Również warianty wirusa wyrażające się zmianami w zakresie białek S cechuje różna zdolność do zakażenia ludzkich komórek. Obecny w Europie od września 2020 r. wariant VUI-202012/01 wirusa z mutacją V501Y ma jeszcze większy potencjał do zarażania i wypiera starsze warianty, m.in. z mutacją VD614G – europejski z lutego 2020 r., i A222V – hiszpański z okresu letniego 2020 r. O ile starsze warianty różniły się 1–2 mutacjami, to wariant VUI-202012/01 różni się aż co najmniej 22 zmutowanymi miejscami w genomie. Mimo to obecnie sądzi się, że nie ma to konsekwencji praktycznych w zakresie diagnozowania, ale może ograniczać skuteczność zaproponowanych szczepionek RNA przeciwko SARS-CoV-2 (ryc. 1.).

Prawdopodobnie znane obecnie polimorfizmy genów dla ACE2 również mogą mieć znaczenie dla efektywności łączenia się wirusa z komórkami ludzkimi i w konsekwencji zarażenia się wirusem dla niektórych osób. Spośród kilkunastu zbadanych alleli białka ACE2 dwa ulegały interakcjom z białkiem S wypustek SARS-CoV-2 inaczej niż inne [4]. Co ciekawe, nie ma obecnie danych potwierdzających, że tak powszechnie obecnie stosowane inhibitory ACE2 lub sartany powodują zmiany ekspresji białka ACE2 u ludzi, które sprzyjałyby zakażeniom SARS-Cov-2. Badacze holenderscy prowadzą badania nad opracowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko białku S SARS-CoV-2, a badacze kanadyjscy nad stworzeniem przeciwciał wiążących ludzki receptor ACE2 w celu opracowania sposobu zapobiegania fuzji wirusa z komórkami [5].

Wiadomo, że w zakażeniu komórek przez koronawirusy, w tym SARS-CoV-2, ważną rolę odgrywają również koreceptory: proteaza serynowa 2 (TMPRSS2), aktywująca proces fuzji komórkowej z białkiem S wirusa, oraz kompleks antygeny limfocytów 6E (LY6E), silnie ograniczający zakażenia wieloma koronawirusami, w tym SARS-CoV, SARS-CoV-2 i MERS-CoV [6,7]. Pod kątem

pełnienia funkcji koreceptorów dla koronawirusów badane są również inne białka: enzym furyny, cząsteczka CD147, białka GRP78 i ADAM17 [1].

Następstwa zakażenia SARS-CoV-2

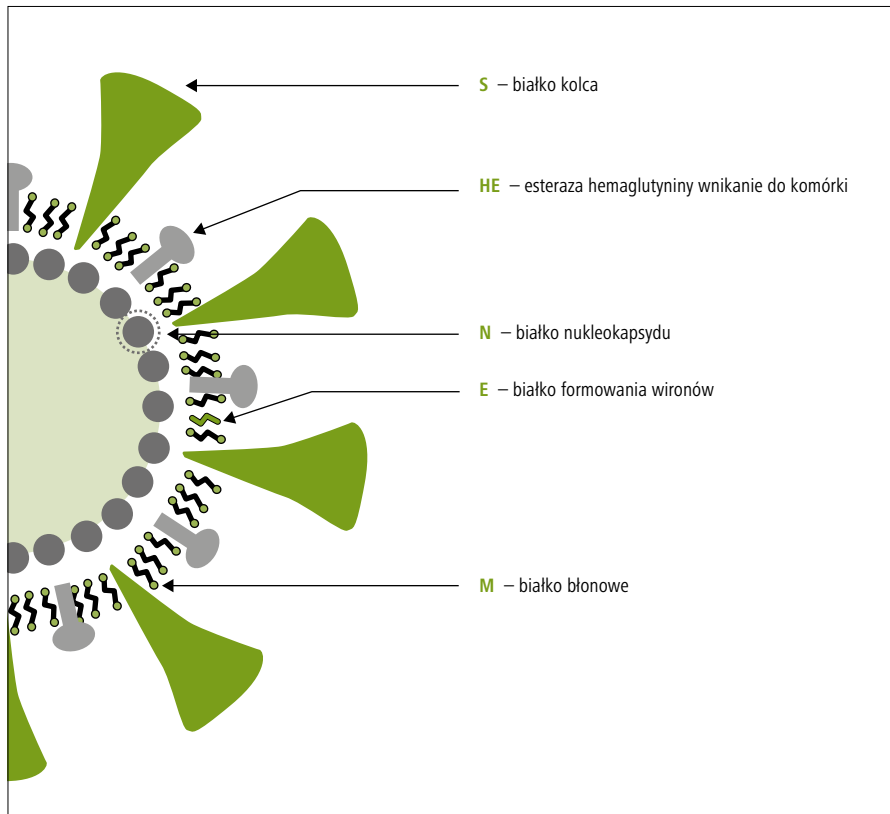
Poznane dotychczas następstwa zarażenia SARS-CoV-2 u ludzi mogą być różne: od przebiegu bezobjawowego (jednak odległe konsekwencje takiego przebiegu, zwłaszcza u dzieci, dopiero zaczynamy poznawać), do wystąpienia klasycznych objawów: gorączki, suchego kaszlu, zmęczenia, rzadziej: bólu mięśni, gardła, głowy, biegunki, zapalenia spojówek, utraty smaku lub węchu, wysypek skórnych oraz przebarwień palców rąk i stóp.

Pojawienie się takich objawów, jak trudności w oddychaniu lub duszności, ból lub ucisk w klatce piersiowej, utrata mowy lub zdolności ruchowych, świadczy o ciężkim przebiegu COVID-19, w trakcie którego może dochodzić do zajęcia wielu układów, przede wszystkim:

- oddechowego – ostre atypowe zapalenie płuc, w ciężkich przypadkach z zespołem ostrej niewydolności oddechowej, ale także:
- nerwowego – objawy neurologiczne (utrata węchu i smaku, ból głowy, nudności, uczucie splątania, zaburzenia świadomości), w ciężkich przypadkach rozwój choroby naczyniowo-mózgowej z zajęciem pnia mózgu,
- pokarmowego – biegunka i wymioty,
- moczowego – ostre uszkodzenie nerek,
- krążenia – zatorowość, ostra niewydolność serca.

Zakażenie SARS-CoV-2 może też, zwłaszcza u osób starszych, indukować nadmierną odpowiedź immunologiczną organizmu, co przejawia się zwiększeniem poziomów cytokin (tzw. burza cytokinowa). Jej wyrazem są m.in. wysoka gorączka, skrajne zmęczenie i nudności, a efektem uszkodzenie wielu narządów i ciężki, zagrożający życiu przebieg COVID-19, często kończący się zgonem.

Podatność na zarażenie SARS-CoV-2 jest powszechna i duża, choć wydaje się, że niektóre osoby mogą być zdecydowanie mniej podatne. Poszukuje się przyczyn mniejszej podatności, m.in. w różnicach ekspresji ACE2 (mniejsza u dzieci oraz u osób starszych, u których o ciężkim przebiegu decydują: starzenie się układu immunologicznego, przewlekłe stany zapalne o mildym nasileniu oraz choroby współistniejące) oraz w występowaniu u ludzi wspomnianych różnych polimorfizmów genów dla ACE2. Hussain i wsp. stwierdzili, że spośród przebadanych 17 różnych alleli ACE2 interakcje międzycząsteczkowe dwóch z nich – rs73635825 (S19P) i rs143936283 (E329G) – z białkiem S wypustek SARS-CoV-2 przebiegały w inny sposób niż w przypadku pozostałych [4].



Rycina 1. Ważniejsze białka w strukturze SARS-CoV-2

Figure 1. More important proteins in SARS-CoV-2 structure

Ogólną śmiertelność z powodu COVID-19 ciągle trudno dokładnie oszacować wobec braku wiarygodnych danych o rzeczywistej liczbie zakażonych. Szacuje się, że jest stosunkowo mała (<2–3%), ale jeśli analizować różne grupy zakażonych, to m.in. dane polskie świadczą o tym, że w grupie hospitalizowanych przekracza ona 6%. U dorosłych przy przyjęciu do szpitala z ciśnieniem parcjalnym O_2 >95% wynosi już 12,3%, u wymagających podania O_2 zwiększa się do 17,3%, u przyjmowanych w wieku >80 lat z ciśnieniem parcjalnym O_2 <90% zwiększa się do 29,8%, a u wymagających wentylacji mechanicznej aż do 67% [8].

Ryzyko zgonu w wyniku COVID-19 zwiększa się wraz z wiekiem i współistnieniem chorób towarzyszących. Ciężki, zagrożony zgonem przebieg COVID-19 obserwuje się u otyłych palących mężczyzn w wieku 50–60 lat z grupą krwi A. U osób spełniających te kryteria oraz osób o dużym ryzyku ciężkiego przebiegu proponowane obecnie zalecenia profilaktyczne (izolacja, dystans społeczny, indywidualne środki ochrony) są szczególnie ważne.

Wiemy, że przebieg COVID-19 pogarszają różne czynniki:

- wiek >65 lat (zgonu u chorych >70 lat – ok. 8%, u >80 lat – ok. 14,8%),
- choroby układu krążenia,
- cukrzyca,

- choroby płuc: POChP, choroby śródmiąższowe płuc i astma (zgonu w tej grupie – ok. 6,3%),
- nadciśnienie tętnicze,
- nowotwory,
- otyłość (BMI >30),
- palenie tytoniu,
- ciąża,
- choroby nerek, krwi (leczenie przeciwkrzepliwe), wątroby, metaboliczne, neurologiczne,
- stany upośledzenia odporności (np. stosowanie leków biologicznych, przeciwzapalnych, chorzy po przeszczepach, zakażenie HIV).

Przypuszcza się, że COVID-19 wywoływany nowymi wariantami wirusa (brytyjski, południowoafrykański i brazylijski) o większej zakaźności będzie cechować również większą śmiertelność.

Czy astma zwiększa ryzyko zakażenia SARS-CoV-2?

Obraz kliniczny ostrej fazy COVID-19 i jej przebieg w decydującej mierze zależą od interakcji SARS-CoV-2 z komórkami na różnych poziomach układu oddechowego. Z tego względu na początku pandemii obawiano się, że choroby alergiczne, astma i POChP będą czynnikami ryzyka zarażenia się tym wirusem i wystąpienia COVID-19.

Dodatkowo brano pod uwagę znany fakt, że choroby te miały tendencję do zaostrzeń podczas infekcji wirusowych dróg oddechowych, w tym również różnymi koronawirusami.

Pierwsze doniesienia z Chin, gdzie pandemia ma swoje źródło, wskazywały, że astma i choroby alergiczne nie zwiększają ryzyka zarażenia SARS-CoV-2 [9,10]. W jednej z kohort liczącej 140 chorych na COVID przyjmowanych do szpitala w Wuhan w okresie 16.01–3.02.2020 nie było ani jednego chorego na astmę, a tylko 1 chory na POChP. U 11,4% występowała różnie manifestująca się nadwrażliwość na leki. Wobec braku chorych na astmę również w kilku innych azjatyckich kohortach liczących po około 100 zarażonych SARS-CoV-2 zaczęto się nawet zastanawiać, czy zwiększona odpowiedź immunologiczna Th2 w astmie nie może działać ochronnie wobec zarażenia tym wirusem.

Późniejsze analizy z USA na podstawie danych z wielkich miast wschodniego wybrzeża wykazały jednak, że odsetek astmatyków wśród chorych hospitalizowanych z powodu COVID-19 sięgał nawet 14–17% [11,12]. Podobne szacunki uzyskano w Wielkiej Brytanii, gdzie wykazano, że astma występuje znacznie częściej u dzieci i dorosłych z łagodnym do ciężkiego COVID-19, niż wcześniej zgłaszano w Azji i Europie [13]. W innych krajach Europy i krajach pozaeuropejskich astmę stwierdzano u 4–5% chorych, czyli na poziomie podobnym jak w populacji ogólnej [14,15]. W grupie 113 chorych przyjętych do regionalnego szpitala w Hiszpanii z powodu COVID-19 dokonano dokładnej oceny występowania chorób alergicznych i astmy w wywiadzie, stwierdzając ich występowanie łącznie u 22%, co było zbliżone do częstości występowania chorób alergicznych i astmy, w Hiszpanii szacowanej na około 21,6% (16). Blisko połowa z nich miała alergię na leki (4 pacjentów alergię na beta-laktamy, 2 nietolerancję NLPZ i 5 alergię na inne leki oraz środki kontrastowe). Na alergiczny nieżyt nosa i astmę chorowało 5 pacjentów, 3 na nieżyt nosa, 2 na astmę, 2 na alergię sezonową, a 2 miało pokrzywkę. Jeden z pacjentów chorował na astmę, nieżyt nosa i pokrzywkę. W materiale Kliniki Chorób Infekcyjnych i Alergologii WIM, obejmującym blisko 400 wymagających hospitalizacji chorych na COVID-19 (z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2), tylko 4% chorowało na przewlekłą astmę. Odbiegające od ogólnego trendu wyniki w USA i Wielkiej Brytanii mogą zależeć w części od metodologii przeprowadzenia badań, ale w komentarzach zwraca się uwagę na problemy, jakie występują w leczeniu astmy w krajach, gdzie dominuje skomercjalizowana opieka medyczna, na którą wielu chorych na astmę nie stać. Utrudnienie w dostępie do leków sprawia, że chorzy się nie leczą lub leczą się doraźnie i kontrola ich astmy jest na niskim poziomie.

Wydaje się, że problem astmy jako czynnika ryzyka zarażenia się SARS-CoV-2 dobrze podsumowuje pierwsza część analizy badaczy południowokoreańskich, dotycząca 7340 (z przebadanych ogółem 291 959) pacjentów, u których uzyskano pozytywny wynik w kierunku SARS-CoV-2 [17]. Ogólne ryzyko wystąpienia astmy uznano za małe – 1,10, przy czym dla astmy alergicznej 1,06, a niealergicznej 1,34 (dla porównania ryzyko wystąpienia alergicznego nieżytu nosa wynosiło 1,2, a atopowego zapalenia skóry 0,93).

Mimo tak różnych wyników można obecnie powiedzieć, że nie potwierdziły się początkowe obawy, że astma i choroby alergiczne dróg oddechowych mogą być czynnikiem zwiększonego ryzyka zakażenia się SARS-CoV-2, zwłaszcza gdy są dobrze leczone i kontrolowane.

Czy u chorych na astmę COVID-19 przebiega ciężiej?

W ocenie ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 stosowane są różne miary, od wystąpienia wskazań do hospitalizacji, konieczności przedłużonej hospitalizacji, leczenia na OIT, do wystąpienia zgonu. Wspomniana powyżej analiza badaczy hiszpańskich dotycząca hospitalizowanych chorych na COVID-19 wskazuje, że zwiększone ryzyko przedłużonej hospitalizacji stanowiły: starszy wiek oraz stwierdzenie przy przyjęciu zmniejszenia wysycenia O_2 i obustronnego zapalenia płuc [16]. Na ryzyko konieczności leczenia na OIT wskazywało wcześniejsze stosowanie blokerów kanału wapniowego i inhibitorów pompy protonowej oraz małe wysycenie O_2 , duża leukocytoza i duże stężenia D-dimerów przy przyjęciu. Ryzyko zgonu było zwiększone u chorych w starszym wieku, z wcześniejszymi zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, stosujących wcześniej doustne leki przeciwzakrzepowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz ze zwiększonym stężeniem IL-6. Astma i choroby alergiczne nie były wymieniane jako czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 u dorosłych i tylko u stosunkowo młodych chorych występowanie chorób alergicznych w niewielkim stopniu zwiększało ryzyko hospitalizacji.

Podobnie analizy badaczy francuskich wykazały, że o ile w przypadku nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i niedoczynności tarczycy ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 zwiększa się istotnie, to w przypadku astmy nie obserwuje się takiej zależności [18].

Wspomniana już analiza badaczy koreańskich wykazała jednak, że współwystępowanie astmy i chorób alergicznych może zwiększać ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, wyrażające się koniecznością leczenia na OIT, stosowania wentylacji inwazyjnej lub wystąpieniem zgonu [17]. Ogólnie dla astmy wynosiło ono 1,67, dla astmy alergicznej 1,40, a dla astmy niealergicznej aż

4,09 (dla porównania dla alergicznego nieżyty nosa 1,40, a dla atopowego zapalenia skóry 0,72).

Jednak nawet jeśli przyjąć, że ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 u chorych na astmę istnieje, to trzeba podkreślić, że jest ono minimalne i o wiele mniejsze niż w przypadku innych chorób, takich jak choroby układu krążenia, neurologiczne, cukrzyca, otyłość, nowotwory itp.

Czy zakażenie SARS-CoV-2 może wywołać zaostrzenie astmy?

Obecnie mało wiemy na ten temat. Wiadomo jednak, że koronawirusy mogą wywoływać sezonowe zapalenia górnych i dolnych dróg oddechowych, a u blisko 10% chorych z zaostrzeniem astmy wykrywa się koronawirusy [19].

Nie ma jeszcze danych ilustrujących, jak przebiega astma u chorych zakażonych SARS-CoV-2, którzy nie są hospitalizowani z powodu COVID-19. Niektórzy autorzy uważają, że stwierdzenie zawarte w aktualnych wytycznych amerykańskiego Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom, że zakażenie SARS-CoV-2 u chorych na astmę umiarkowaną do ciężkiej może nasilać astmę, nie jest oparte na pewnych dowodach [20]. U chorych hospitalizowanych z ciężkim przebiegiem COVID-19 występowanie zaostrzeń astmy może być skutkiem zalecania stosowania deksametazonu.

Jak leczyć zaostrzenia astmy w czasie pandemii COVID-19?

Dane epidemiologiczne świadczą, że dobra kontrola astmy może zmniejszać ryzyko zakażenia SARS-CoV-2. Jeśli jednak dojdzie do zakażenia chorego na dobrze kontrolowaną astmę, to COVID-19 może przebiegać u niego łagodniej.

Według wielu autorów zachowanie bądź przywrócenie dobrej kontroli astmy w okresie pandemii to najważniejsze zalecenie dla chorego na astmę i zadanie dla ich lekarzy [14,21]. U chorych na astmę w okresie zaostrzenia bez objawów i potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2 dopuszczalne jest stosowanie GKS systemowych (GKSsys) [22].

Jak leczyć zaostrzenie astmy u chorego na COVID-19?

Analiza Schulze i wsp., obejmująca ponad 800 tys. chorych na astmę zarejestrowanych w bazach brytyjskich, sugerowała, że stosowanie GKS wziewnych (GKS_w), zwłaszcza w dużych dawkach, może zwiększać ryzyko zgonu u chorych na astmę (i POChP) oraz COVID-19 [23]. U chorych przyjmujących duże dawki GKS_w ryzyko to

oceniono na 1,55 razy wobec 1,14 razy u chorych przyjmujących średnie lub małe dawki GKS_w. W wielu stanowiskach wyrażany jest jednak pogląd, że GKS_w również w czasie pandemii powinny stanowić podstawę leczenia astmy [21,24,29]. Rozpoczęto również badania nad zastosowaniem GKS_w u chorych na COVID-19 bez astmy w celu oceny, czy takie postępowanie nie miałoby korzystnego wpływu na przebieg choroby [25].

Obecnie nie ma jednoznacznego stanowiska co do podawania GKS_{sys} w zaostrzeniu astmy u chorego na COVID-19. Stanowska GINA, WHO i CDC w USA zalecają unikanie stosowania GKS_{sys} u tych chorych, ponieważ mogą one przedłużać COVID-19 [21,24,26]. Jednak z drugiej strony istnieją badania wskazujące na korzystny wpływ GKS_{sys} (deksametazonu) na przebieg COVID-19 u chorych hospitalizowanych w ciężkim stanie [27-29], co znajduje swój wyraz w wytycznych. Polskie wytyczne przewidują, że u chorych na astmę w trakcie zakażenia SARS-CoV-2 decyzję odnośnie do zastosowania GKS_{p.o.} powinien podejmować lekarz prowadzący [30].

Nie ma danych wskazujących, by przyjmowanie innych leków przeciwastmatycznych (SABA i LABA lub leki pLT) wpływało na przebieg COVID-19 [23,30].

Leczenie przewlekłe astmy w czasie pandemii

W okresie trwania pandemii COVID-19, jeśli astma jest dobrze kontrolowana, nie należy modyfikować planu jej leczenia [21,30]. Zaleca się kontynuowanie dotychczas stosowanego leczenia wziewnego, w którym kluczową rolę pełnić powinny przeciwzapalne GKS_w. Wszystkie leki wziewne powinny być stosowane w postaci ciśnieniowych inhalatorów typu MDI lub inhalatorów proszkowych DPI. Warto podkreślić, że trwają badania (ich zakończenie zaplanowano na 2022 r.), które miałyby odpowiedzieć na pytanie, czy stosowanie GKS_w mogłoby zmniejszać ryzyko zachorowania na COVID-19 u osób niechorujących na astmę [31].

W czasie pandemii należy jednak odradzać stosowanie leków wziewnych w nebulizacji, ponieważ wytwarzany aerozol może stwarzać warunki do lepszego rozprzestrzeniania się wirusa w otoczeniu. Uzasadniona jest również kontynuacja dotychczasowego leczenia GKS_{sys} u chorych, którzy przyjmują je przewlekłe.

W przypadku braku dobrej kontroli astmy należy zmodyfikować plan leczenia, zwiększając dawkowanie dotychczas stosowanych leków lub dodając nowe zgodnie z zaleceniami autorów stanowiska GINA [21].

Chorzy na astmę ciężką zakwalifikowani do programów leczenia lekami biologicznymi nie powinni przerwać ani modyfikować tego leczenia. Przedrejestracyjne badania kliniczne leków biologicznych stosowanych w astmie ciężkiej i chorobach alergicznych, takich jak

omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab, wykazały, że ich stosowanie nie zwiększa istotnie ryzyka wystąpienia infekcji wirusowych. Dlatego w okresie pandemii COVID-19 zaleca się kontynuację dotychczas stosowanego leczenia biologicznego lekami anty-IgE (omalizumab) lub anty-IL-5 (mepolizumab, benralizumab) u chorych na astmę ciężką. Dopuszczalne jest również rozpoczęcie, a następnie kontynuowanie terapii biologicznej lekami anty-IgE lub anty-IL-5 u chorych na astmę ciężką oraz u chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną, zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi NFZ.

Raczej nie należy podawać leków biologicznych w trakcie występowania ostrych objawów zakażenia SARS-CoV-2. W opisanym przypadku podania omalizumabu choremu na COVID-19 o łagodnym przebiegu tuż po ustąpieniu objawów klinicznych choroby nie stwierdzono żadnych negatywnych skutków [32]. O tym, czy i w jaki sposób należałoby kontynuować podawanie leków biologicznych po ustąpieniu ostrych objawów COVID-19, powinien decydować lekarz prowadzący to leczenie, kierując się zasadami zapisanymi w programach lekowych. Nie ma jeszcze opracowań dotyczących tego, jak takie leczenie biologiczne może wpływać na przebieg COVID-19 u takich chorych, ale są sugestie, że u leczonych omalizumabem, zgodnie z teoretycznymi przesłankami, choroba może przebiegać łżej [33,34]. Nie jest również jasne, czy nie mogą pojawić się niekorzystne interakcje leczenia biologicznego z lekami zalecanymi w COVID-19 (azytromycyna, leki przeciwwirusowe, osocze odpornościowe).

U chorych na astmę w wyniku alergii wziewnej, u których stosowana jest immunoterapia alergenowa (ITA) drogą podskórną uzasadnione jest dalsze jej kontynuowanie przez co najmniej 3 lata [30,35]. Wiąże się to z koniecznością wizyt w poradni. W takiej sytuacji lekarz w porozumieniu z chorym powinien rozważyć różne aspekty epidemiologiczne, organizacyjne, ale przede wszystkim obawy chorego mogące decydować o czasowym zawieszeniu ITA i jej wznowieniu w warunkach powrotu pełnego bezpieczeństwa. Należy przy tym szczegółowo poinformować pacjenta o potencjalnym ryzyku/korzyściach wynikających z takiej decyzji oraz planie kontynuacji ITA po zmianie sytuacji epidemiologicznej. Konieczność ograniczenia kontaktów społecznych w okresie pandemii uzasadnia również maksymalne wydłużenie dopuszczalnych dla danej szczepionki odstępów pomiędzy wstrzyknięciami: do 4–6 tygodni w pierwszym roku szczepień i do 8 tygodni w kolejnych latach [30].

W przypadku alergii wziewnych alternatywą dla ITA podskórnej może być ITA podjęzykowa, która nie wymaga tyłu kontaktów z lekarzem i wizyt w poradni, ponieważ jest wykonywana samodzielnie przez chorego. Ostateczną decyzję o zamianie z metody podskórnej

na podjęzykową w indywidualnych przypadkach, w porozumieniu z pacjentem, powinien podejmować lekarz.

W czasie trwania pandemii decyzja o rozpoczęciu ITA alergenami wziewnymi powinna uwzględniać aktualną sytuację epidemiologiczną oraz możliwość dotrzymania aktualnych wymogów bezpieczeństwa chorych. Decyzje można odroczyć do czasu poprawy warunków w tym zakresie.

W przypadku ITA alergenami jadów owadów zaleca się jej kontynuowanie zgodnie z obowiązującymi zasadami przez 3 lata lub dłużej. W czasie trwania pandemii możliwe jest rozpoczęcie ITA jadami owadów metodami szybkiego dochodzenia do dawki podtrzymującej, zwłaszcza u pacjentów mających bezwzględne wskazania do takiego leczenia.

Eksperti Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej nie zalecają podawania szczepionek stosowanych w ITA zakażonym SARS-CoV-2 (potwierdzonym badaniem PCR-RT) ani osobom z kontaktu z zakażonymi [35]. Wydaje się, że kontynuację ITA po eradykacji wirusa lub ustąpieniu objawów COVID-19 można poprowadzić, stosując zasady obowiązujące w przypadku innych infekcji wirusowych.

Chorych na astmę obowiązują takie same zasady noszenia maseczek na twarz, jak osoby zdrowe.

Obecnie uważa się, że leczenie astmy z użyciem GKS_w, ITA i leków biologicznych powinno być kontynuowane, bo poprawiając kontrolę astmy, mogą one zmniejszyć ryzyko zakażenia chorych na astmę przez SARS-Cov-2 oraz łagodź przebieg COVID-19 poprzez wzmocnienie obrony przeciwwirusowej i hamowanie stanu zapalnego [34]. Prawdopodobnie leczenie takie prowadzi również do zmniejszenia ekspresji genu *ACE2* w komórkach nosa i oskrzeli [36].

Jakie procedury trzeba ograniczyć?

Zaleca się ograniczenie różnych procedur wykonywanych *in vivo*, a także tych związanych z generowaniem aerozoli drobnocząsteczkowych, co może sprzyjać rozprzestrzenianiu się SARS-CoV-2 (30). Dotyczy to:

- punktowych testów skórnych (PTS), na rzecz wykonywania badań z krwi – oznaczenia alergenowo swoistych IgE,
- testów śródskórnych,
- testów płatkowych z haptenami kontaktowymi (NTP),
- spirometrii,
- pomiarów natężonego przepływu wydechowego (PEF) w gabinecie,
- badania indukowanej plwociny,
- pomiaru stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO),
- badania nieswoistej nadreaktywności oskrzeli,
- prowokacji alergenami wziewnymi (oskrzeli i nosa),

- prowokacji doustnych alergenami pokarmowymi,
- prowokacji doustnych lekami,
- nebulizacji lekami.

Zasady pracy alergologa w czasie pandemii

Astma ma charakter przewlekły i zgodnie z wytycznymi pacjenci (przynajmniej większość) powinni posiadać indywidualne plany leczenia. W takiej sytuacji wizyty w gabinecie można ograniczyć do niezbędnego minimum [21,30]. Chorzy, którzy nie mają planu postępowania, zwłaszcza w przypadku zaostrzenia choroby, powinni jak najszybciej zostać zaopatrzeni w taki plan drogą internetową lub telefoniczną.

W dobie pandemii popularne stały się e-wizyty i telewizyty/teleporady jako formy kontaktu pacjenta z lekarzem, umożliwiające konsultację medyczną bez wychodzenia z domu.

Należy je traktować jak sposób unikania dużego ryzyka zakażenia, wymuszony przez zagrożenie, z jakim wiążą się bliskie kontakty pacjent–personel służby zdrowia.

Telewizyta/teleporada dla chorego na astmę może być dobrym rozwiązaniem w przypadku [37]:

- upewnienia się, czy konieczna będzie wizyta bezpośrednia (np. w przypadku wizyty pierwszorazowej),
- powtórzenia leków, zwłaszcza na prośbę pacjenta,
- potrzeby ogólnej oceny kontroli właściwie leczonej i stabilnej w ostatnim czasie astmy (dobrze kontrolowane objawy w ACT), niewymagającej zmiany leczenia lub tylko jego drobnych korekt,
- interpretacji i oceny wyników badań dodatkowych przy dobrym/stabilnym stanie chorego,
- omówienia z chorym wątpliwości dotyczących indywidualnego planu postępowania profilaktyczno-leczniczego, np. doustnej JTA, zwłaszcza gdy może zachozić potrzeba modyfikacji dawkowania szczepionki,
- zbliżania się sezonu pylenia, kiedy to chorym na astmę sezonową należy zalecić rozpoczęcie leczenia przed spodziewanym początkiem lokalnego sezonu pylenia.

Telewizyta/teleporada nie powinna być stosowana [37]:

- w każdej sytuacji, która wymaga zbadania chorego przez lekarza (niestabilność, zaostrzenie choroby, konieczność wykonania badań dodatkowych *in vivo*, podanie szczepionki lub leku biologicznego, występowania epizodów ciężkiej anafilaksji),
- gdy zachodzi potrzeba edukacji/kontroli prawidłowości przyjmowania leków,
- w innych sytuacjach, gdy lekarz zdecyduje, że konieczny jest bezpośredni kontakt.

W przypadku konieczności bezpośredniej wizyty pacjenci powinni być zabezpieczeni indywidualnymi

środkami ochrony (maseczka, odkażone dłonie) i być przyjmowani tak, aby maksymalnie skrócić ich drogę do miejsca udzielenia świadczenia oraz zapewnić odpowiedni dystans pomiędzy osobami oczekującymi na wizytę w poczekalni. W trakcie wizyt w poradni powinno się zapewnić bezpieczeństwo nie tylko pacjentom, ale również ustanowionym przez nich przedstawicielom ustawowym oraz personelowi medycznemu.

Indywidualne zabezpieczenie personelu wykonującego procedury u chorych na astmę w dobie pandemii

Ogólne zasady ochrony dla personelu medycznego zajmującego się chorymi na COVID-19 opracowano dość szybko w Chinach [38]. Obecnie wiadomo, że ryzyko zarażenia się SARS-CoV-2 jest również duże dla całego personelu medycznego, wykonującego różne świadczenia medyczne. Wielu pacjentów zgłaszających się do poradni mimo braku objawów może być źródłem zakażenia SARS-CoV-2.

Lekarz alergolog i personel medyczny poradni, wiedząc, że kaszel i kichanie to typowe objawy astmy i chorób alergicznych oraz odruchy sprzyjające rozprzestrzenianiu się SARS-CoV-2, powinni szczególnie dbać o miejsce wykonywania świadczeń, w tym o zachowanie dystansu (plastikowe bariery, odległość), okresowe wietrzenie oraz odkażanie pomieszczeń, sprzętu i mebli. Co najmniej równie ważne jest stosowanie środków ochronny osobistej (odpowiednie maski na twarz, np. N95, fartuchy barierowe fizeleinowe, rękawiczki jednorazowe, płyny odkażające na bazie 60% alkoholu) zgodnie z ogólnymi wytycznymi i aktualnymi wytycznymi Ministerstwa Zdrowia, które można znaleźć na stronach internetowych [39,40]. Należy również ograniczać wykonywanie wcześniej wspomnianych procedur i unikać stosowania nebulizacji oraz odpowiednio użytkować i traktować zużyte środki ochrony osobistej.

Piśmiennictwo

1. www.pl.wikipedia.org/wiki/SARS-CoV-2
2. www.worldometers.info/coronavirus/
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020; 395 (10224): 565–574
4. Hussain, M, Jabeen N, Raza F, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*, 2020; 92: 1580–1586
5. www.medicalxpress.com/news/2020-04-antibodies-neutralize-coronavirus-invades-cells.html
6. Bertram S, Dijkman R, Habjan M, et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol*, 2013; 87: 6150–6160

7. Pfaender S, Mar KB, Michailidis E, et al. LY6E impairs coronavirus fusion and confers immune control of viral disease. *Nature Microbiol*, 2020; 5: 1330–1339
8. Flisiak R. Śmiertelność wśród chorych z COVID-19, www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2020/12
9. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020; 75 (7): 1730–1741 (za okres 16.01–3.02.2020)
10. Dong X, Cao YY, Lu XX, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*, 2020; 75 (7): 1699–1709
11. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 2020; 584: 430–436
12. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, 2020, March 1–30. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2020; 69: 458–464
13. Khawaja AP, Warwick AN, Hysi PG, et al. Associations with covid-19 hospitalisation amongst 406,793 adults: the UK Biobank prospective cohort study. www.doi.org/10.1101/2020.05.06.20092957
14. Morais-Almeida M, Pité H, Aguiar R, et al. Asthma and the coronavirus disease 2019 pandemic: a literature review. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020; 181: 680–688
15. Regina J, Papadimitriou-Olivergeris M, Burger R, et al. Epidemiology, risk factors and clinical course of SARS-CoV-2 infected patients in a Swiss university hospital: an observational retrospective study. *medRxiv*, 2020. www.doi.org/10.1101/2020.05.11.20097741
16. García-Menaya JM, Córdoba-Durán C, Rangel-Mayoral JF, et al. Outcomes and laboratory and clinical findings of asthma and allergic patients admitted with Covid-19 in a Spanish University Hospital. *Front Pharmacol*, 2020. www.doi.org/10.3389/fphar.2020.570721
17. Yang JM, Koh HY, Moon SY, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 146: 790–798
18. Georges JL, Cochet H, Roger G, et al. Association of hypertension and antihypertensive agents and the severity of COVID-19 pneumonia. A monocentric French prospective study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2020; 69 (5): 247–254
19. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 654–660
20. Pennington E. Asthma increases risk of severity of COVID-19. *Cleve Clin J Med*, 2020. [doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc002](http://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc002)
21. www.ginasthma.org/gina-reports/
22. Assaf SM, Tarasevych SP, Diamant Z, et al. Asthma and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019: current evidence and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med*, 2021; 27: 45–53
23. Schultze A, Walker JA, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*, 2020; 8: 1106–1120
24. World Health Organization (WHO) infection control recommendations [www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](http://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125)
25. Nicolauab DV, Bafadhelb M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir Med*, 2020; 8: 846–847
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html
27. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med*, 2020. [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)
28. Rodríguez-Molinero A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, et al. Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study. *Med Clin (Engl Ed)*, 2020; 156 (1): 7–12
29. Papamanoli A, Yoo J, Grewal P, et al. High-dose methylprednisolone in non-intubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51 (2): e13458
30. Kowalski ML, Kruszewski J, Chałubiński M. Postępowanie z chorymi na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. W: *Wirus SARS-CoV-2 wywołujący COVID-19*. PZWL, Warszawa 2020: 72–73
31. Protective role of inhaled steroids for Covid-19 infection (INHASCO). NCT04331054. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331054 (Date last updated: 17 April 2020; date last accessed: 15 April 2020)
32. Lommatzsch M, Stoll P, Virchow JCh. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab. *Allergy*, 2020; 75 (10): 2705–2708
33. Abdelmaksoud A, Goldust M, Vestita M. Omalizumab and COVID-19 treatment: Could it help? *M Dermatol Ther*, 2020; 33 (4): e13792
34. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020; 59: 78–88
35. Klimek L, Jutel M, Akdis C, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*, 2020; 75: 1546–1554
36. Chhapola Shukla S. ACE2 expression in allergic airway disease may decrease the risk and severity of COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020: 1–4: [doi: 10.1007/s00405-020-06408-7](https://doi.org/10.1007/s00405-020-06408-7)
37. Samoliński B. Informacja ustna
38. Lijang T, eds. Podręcznik prewencji i leczenia COVID-19. Zhejiang University School of Medicine. Zhejiang 2020 (wersja polska: www.termedia.pl/mz/-Podrecznik-prewencji-i-leczenia-COVID-19-.37389.html)
39. www.pip.gov.pl/pl/f/v/222228/koronawirus-zalecenia%20ogolne%202020%2005%2019.pdf
40. www.gov.pl/web/zdrowie/informacje-dotyczace-produktow-wykorzystywanych-podczas-zwalczania-covid-19