

Preporuke o primjeni lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i provođenju cijepljenja kod osoba s multiplom sklerozom u uvjetima COVID-19 pandemije

dr.sc. Ivan Adamec, dr.sc. Tereza Gabelić, dr.sc. Barbara Barun, doc.dr.sc. Ivana Zadro,
prof.dr.sc. Mario Habek

Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1. Uvod

Prvi slučajevi zaraze koronavirusom SARS-CoV-2 (COVID-19) u Republici Hrvatskoj zabilježeni su u veljači 2020. g., a od tada do 2. listopada 2020. g. zabilježeno je više od 17000 slučajeva zaraze. Dio zaraženih čine i osobe s multiplom sklerozom (MS). Lijekovi koji utječu na tijek bolesti (DMT- *disease modifying therapy*) u MS-u mogu imati utjecaj i na mogućnost imunološkog odgovora na virusnu infekciju. S obzirom na navedeno, inicijalne preporuke izdane u ožujku 2020. g. upozoravale su na pojedine lijekove koji imaju immunosupresivni učinak te je savjetovana odgoda njihove primjene. Od tada je objavljen velik broj znanstvenih radova o utjecaju DMT-a na rizik od zaraze COVID-19 i težinu kliničke slike te rezultati tih istraživanja upućuju da je općenito primjena DMT-a sigurna. Naravno, razina sigurnosti ovisi o pojedinom lijeku i njegovom načinu djelovanja. U bolesnika liječenih I linijom terapije ne očekujemo težu kliničku sliku u slučaju zaraze COVID-19 za razliku od onih bolesnika koji su liječeni immunosupresivnom terapijom i koji zahtjevaju češće kontrole. Immunorekonstitucijska terapija povećava rizik od infekcije nakon samog davanja lijeka, dok (ne)selektivna immunosupresija povećava rizik od infekcije s trajanjem liječenja. Međutim, s obzirom da broj zaraženih COVID-om 19 na globalnoj razini i dalje raste, nije moguće procijeniti mogući kraj pandemije. Zbog toga je potrebno aktivno liječiti MS te koristiti sve DMT u liječenju osoba s MS-om na uobičajeni način uz pridržavanje epidemioloških mjera. Kod primjene određenih lijekova, kao što su alemtuzumab i kladribin, te mjere su osobito važne i potrebno ih se strogo pridržavati. Navedene mjere prvenstveno se sastoje od socijalnog distanciranja, korištenja zaštitnih maski i redovitog pranja ruku. Ako je to moguće, potrebno je osigurati rad od kuće. Sprječavanje zaraze respiratornim virusima pogotovo je bitno tijekom jesenskih i zimskih mjeseci kada se, uz daljnje slučajeve zaraze COVID-19, očekuje i sezonski val zaraze virusom gripe. S obzirom da za sada nije poznato na koji način će međusobno djelovati COVID-19 i virus gripe, ove godine je osobito bitno cijepljenje protiv gripe. Kod osoba koje primaju DMT primjena inaktiviranih cjepiva je sigurna i preporučuje se da sve osobe s DMT-om cijepene protiv gripe. Kod određenih lijekova koji izazivaju prolaznu limfopeniju (poput kladribina) ili

dugotrajnu selektivnu limfopeniju (poput okrelizumaba) davanje inaktiviranih cjepiva je također sigurno, no odgovor na cjepivo će biti oslabljen za vrijeme trajanja limfopenije.

U daljnjem tekstu navedene su preporuke za primjenu DMT-a u vrijeme pandemije COVID-19 te preporuke za cijepljenje. Potrebno je naglasiti da niže navedene preporuke o testiranju na COVID-19 prije početka liječenja podrazumijevaju da osoba nije bila u rizičnom epidemiološkom kontaktu i da nema znakova infekcije. Kod primjene lijekova koji izazivaju značajnu limfopeniju potrebno je uzeti u obzir aktualnu epidemiološku situaciju i procijeniti rizik i korist liječenja kod svake osobe individualno. Što se tiče preporuka za cijepljenje (Tablica 1), njihova važnost u sklopu ovih preporuka je primarno u cijepljenju protiv gripe. Međutim, treba imati na umu i mogućnost cijepljenja u slučaju otkrića i šire primjene cjepiva protiv COVID-19.

2. Preporuke

2.1. Terapija I linije

2.1.1. Interferon beta, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetil fumarat

Testiranje na COVID-19 prije početka liječenja nije potrebno.

U slučaju COVID-19 infekcije nastaviti liječenje interferonom beta, glatiramer acetatom i teriflunomidom ovisno o kliničkoj slici i u dogovoru s neurologom. Potreban je poseban oprez kod primjene dimetil fumarata s obzirom na rizik od limfopenije.

Cijepljenje:

Preporuča se cijepljenje protiv gripe.

Ukoliko je moguće izbjegavati cijepljenje živim cjepivima, osobito ako je prisutna limfopenija kod liječenja dimetil fumaratom.

2.2 Terapija II linije

2.2.1. Fingolimod, siponimod

Testiranje na COVID-19 prije početka liječenja nije potrebno.

Liječenje se može započeti ovisno o kliničkoj indikaciji te prema ostalim komorbiditetima koji predstavljaju povišen rizik za loš ishod COVID-19.

Potrebno je jednom mjesečno monitoriranje laboratorijskih nalaza ako su limfociti ispod $0.5 \times 10^9/l$.

Cijepljenje:

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe.

Cijepljenje živim cjepivima se ne preporučuje za vrijeme liječenja.

2.2.2. Natalizumab

Testiranje na COVID-19 prije početka liječenja nije potrebno.

Cijepljenje:

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe.

Cijepljenje živim cjepivima se ne preporučuje za vrijeme liječenja.

2.2.3. Okrelizumab, rituksimab

Testiranje na COVID-19 prije početka nije potrebno.

Cijepljenje:

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe najmanje 2 tjedna prije primjene slijedećeg ciklusa liječenja.

Cijepljenje živim cjepivima se ne preporučuje za vrijeme liječenja.

2.2.4. Alemtuzumab

Testiranje na COVID-19 potrebno je prije početka liječenja i samoizolacija 7 dana prije početka liječenja.

Primjena liječenja ovisi o težini kliničke slike MS-a i epidemiološkoj situaciji.

Potrebno je strogo pridržavanje epidemioloških mjera za vrijeme primanja i najmanje 2 mjeseca nakon primjene lijeka.

Cijepljenje:

Preporuča se cijepljenje protiv gripe najmanje 2 tjedna prije primjene slijedeće doze alemtuzumaba.

U slučaju cijepljenja između dva ciklusa moguće je dati cjepivo najranije 4 tjedna od primjene prethodne doze.

Cijepljenje živim cjepivima se ne preporučuje za vrijeme liječenja.

2.2.5. Kladribin

Testiranje na COVID-19 nije potrebno prije početka liječenja. Potrebno je strogo pridržavanje epidemioloških mjera 7 dana prije početka liječenja i 2 mjeseca nakon.

Započinjanje liječenja ovisi o težini kliničke slike MS-a i epidemiološkoj situaciji.

Cijepljenje:

Svim bolesnicima koji primaju kladribin preporuča se cijepljenje protiv gripe najmanje 2 tjedna prije primjene slijedeće doze kladribina.

Cijepljenje živim cjepivima se ne preporučuje za vrijeme liječenja.

2.2.6. Pulsna kortikosteroidna terapija

Testiranje na COVID-19 prije početka nije potrebno.

Cijepljenje:

Cijepljenje protiv gripe najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze.

Cijepljenje živim cjevivima najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Tablica 1. Preporuke za cijepljenje osoba s multiplom sklerozom koje uzimaju lijekove koji mijenjaju tijek bolesti.

	Cijepljenje prije početka liječenja	Cijepljenje za vrijeme liječenja	Cijepljenje nakon prestanka liječenja
Interferon beta	Dozvoljeno za sva cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za sva cjeviva
Glatiramer acetat	Dozvoljeno za sva cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za sva cjeviva
Teriflunomid	Dozvoljeno za sva cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjeviva	Izbjegavati živa atenuirana cjeviva 6 mjeseci nakon prestanka liječenja
Dimetil fumarat	Dozvoljeno za sva cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za sva cjeviva (izbjegavati živa atenuirana cjeviva u slučaju limfopenije)
Fingolimod, siponimod	>2 tjedna prije za inaktivirana >4 tjedna prije za živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjeviva	Živa atenuirana cjeviva kontraindicirana do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja
Natalizumab	>2 tjedna prije za inaktivirana cjeviva >4 tjedna prije za živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjeviva	Živa atenuirana cjeviva kontraindicirana do 1 mjesec nakon prestanka liječenja
Alemtuzumab	>2 tjedna prije za inaktivirana cjeviva >4-6 tjedana prije za živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjeviva	Živa atenuirana cjeviva kontraindicirana do repopulacije limfocita
Okrelizumab, rituksimab	>2 tjedna prije za inaktivirana cjeviva >4-6 tjedana prije za živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjeviva	Živa cjeviva kontraindicirana do repopulacije B limfocita
Kladribin	>2 tjedna prije za inaktivirana >4-6 tjedana prije za živa atenuirana cjeviva	Dozvoljeno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjeviva	Živa atenuirana cjeviva kontraindicirana do repopulacije limfocita

Literatura

<https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci>, pristupljeno 2.10.2020. g.

Sormani MP; Italian Study Group on COVID-19 infection in multiple sclerosis. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2020;19:481-482.

https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID_19_VERSION_18_May_FINAL.pdf, pristupljeno 7.9.2020. g.

Farez MF, Correale J, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2019;93:584-594.

Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M et al. Infections, Vaccines and Autoimmunity: A Multiple Sclerosis Perspective. *Vaccines (Basel)* 2020;8:50.

Riva A, Barcella V, Benatti SV et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler.* 2020 Sep 17;1352458520952310.