

Waldemar Broła^{1,2}, Krystian Kosno¹, Agnieszka Mitrosz³

Leczenie stwardnienia rozsianego w dobie pandemii COVID-19

Treatment of multiple sclerosis during COVID-19 pandemic

¹ Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny, Korńskie, Polska

² Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska

³ Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

¹ Department of Neurology, Specialist Hospital, Korńskie, Poland

² Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

³ Department of Neurology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Waldemar Broła, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, ul. IX Wieków Kielc 19, 25-317 Kielce, tel.: +48 41 390 22 59, e-mail: wbroła@wp.pl

Streszczenie

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym cechują się teoretycznie zwiększoną podatnością na infekcje, zależną od stosowania leków modyfikujących przebieg choroby. Poszczególne leki, w związku z odmiennymi mechanizmami działania, powodują zróżnicowane ryzyko. W rezultacie chorzy wymagają zindywidualizowanego podejścia do rozpoczynania nowych terapii i kontynuacji leczenia, co stało się bardzo istotne w czasie pandemii COVID-19. W przypadku leków oddziałujących w różnych mechanizmach na układ immunologiczny należy uwzględnić wpływ terapii zarówno na podatność na zakażenie SARS-CoV-2, jak i na przebieg COVID-19. Na podstawie analizy stosunku ryzyka i korzyści poszczególnym formom leczenia przypisano rekomendacje: 1) terapie związane z niskim ryzykiem (ocatan glatirameru, interferony, fumaran dimetylu, teryflunomid) – przerwanie terapii lub opóźnienie włączenia leczenia nie są rekomendowane; 2) terapie związane z umiarkowanym ryzykiem (fingolimod, natalizumab, okrelizumab, kladrybina) – wymagają ostrożności, indywidualnej oceny ryzyka i korzyści oraz analizy ryzyka nasilenia się objawów stwardnienia rozsianego po odstawieniu leku; 3) terapie związane z wysokim ryzykiem (alemtuzumab, mitoksantron, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych) – rozpoczynanie leczenia nie jest rekomendowane, a podawanie kolejnych dawek wymaga bardzo dużej ostrożności. W artykule dokonano przeglądu rekomendacji i publikacji z ostatnich 2 lat uwzględniających zmieniające się poglądy na temat leczenia stwardnienia rozsianego w dobie pandemii COVID-19.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, COVID-19, leczenie modyfikujące przebieg choroby, rekomendacje

Abstract

Multiple sclerosis patients are by definition more susceptible to infections, which depends on the use of disease-modifying treatments. Depending on the mechanism of action, individual disease-modifying treatments carry different risks. As a result, patients require an individualised approach to initiating and continuing new treatments. This problem became very important during the COVID-19 pandemic. In the case of drugs with different mechanisms of action on the immune system, the impact of therapy on susceptibility to SARS-CoV-2 infections and the course of COVID-19 should be considered. Based on the risk/benefit analysis for the patient, individual therapies have been assigned recommendations: 1) low-risk therapies (glatiramer acetate, interferons, dimethyl fumarate, teriflunomide) – discontinuation of therapy and delay of treatment initiation is not recommended; 2) moderate-risk therapies (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, cladribine) – require caution, individual risk/benefit assessment, risk analysis of multiple sclerosis symptom exacerbation after drug discontinuation; 3) high-risk therapies (alemtuzumab, mitoxantrone, haematopoietic stem cells transplantation) – treatment initiation is not recommended, administration of subsequent doses requires extreme caution. The article reviews the recommendations and publications from the last 2 years, taking into account the changing views on the treatment of multiple sclerosis in the time of COVID-19 pandemic.

Keywords: multiple sclerosis, COVID-19, disease-modifying treatment, recommendations

WSTĘP

Koronawirusy są patogenami znanymi od dawna i powszechnie występującymi u ludzi i zwierząt. Przez lata odpowiedzialne były za około 10–20% przebiegów oraz łagodnych infekcji dróg oddechowych. Pod koniec 2019 roku w chińskim mieście Wuhan zidentyfikowano nową mutację koronawirusa powodującą ciężkie zapalenie płuc (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Choroba szybko się rozprzestrzeniła – spowodowała epidemię w Chinach, a później ogarnęła cały świat. W lutym 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) określiła chorobę powodowaną przez wirusa wywołującego ciężką niewydolność oddechową jako COVID-19 (*coronavirus disease*, choroba koronawirusowa) (Andersen *et al.*, 2020). 11 marca 2020 roku WHO ogłosiła pandemię COVID-19. W ciągu następnych 2 lat zachorowało ponad 300 mln osób, a zmarło ponad 5 mln osób. Choć końca pandemii jeszcze nie widać, już teraz można stwierdzić, że jest to jedna z najbardziej tragicznych epidemi w dziejach świata. Wirus atakuje głównie drogi oddechowe, ale u pacjentów z COVID-19 częste są również powikłania neurologiczne, pojawiające się u około połowy hospitalizowanych chorych (Rahman *et al.*, 2020).

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (łac. *sclerosis multiplex*, SM) należą do grupy wysokiego ryzyka zachorowania, ponieważ mają zwiększoną podatność na infekcje, wynikającą ze stosowaniu terapii modyfikujących przebieg choroby (*disease-modifying therapy*, DMT) oraz immunosupresji. Ryzyko zależne jest od mechanizmu działania leków

(Giovannoni *et al.*, 2020). W rezultacie pacjenci z SM wymagają zindywidualizowanego podejścia do rozpoczęcia lub kontynuacji terapii.

Na podstawie znanych mechanizmów działania DMT i potencjalnego ryzyka rozwoju infekcji już na początku pandemii opracowano odpowiednie rekomendacje. Wytyczne zostały opublikowane przez Międzynarodową Federację Stwardnienia Rozsianego (MS International Federation, MSIF) (MS International Federation, 2021), Europejską Akademię Neurologii (European Academy of Neurology, EAN) (von Oertzen *et al.*, 2021), Europejską Platformę Stwardnienia Rozsianego (European Multiple Sclerosis Platform, EMSP) (European Multiple Sclerosis Platform, 2021) czy amerykańskie Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (National Multiple Sclerosis Society) (National Multiple Sclerosis Society, 2021), a w Polsce – przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) (Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, 2021) i Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (Bartosik-Psujek *et al.*, 2021).

W niniejszej publikacji uwzględniono powyższe zalecenia i rekomendacje oraz najnowsze piśmiennictwo dotyczące leczenia SM w okresie pandemii COVID-19.

WYTYCZNE ODNOŚNIE DO LECZENIA SM W CZASIE PANDEMII COVID-19

W poszczególnych rekomendacjach opierano się na podobnych przesłankach, przede wszystkim na potencjalnym działaniu ochronnym i niekorzystnym wpływie DMT na przebieg infekcji (tab. 1). Dlatego wszystkie wytyczne

Lek	Mechanizm działania	Potencjalne działanie ochronne w COVID-19	Potencjalne działanie niekorzystne w COVID-19
Interferon β	Immunomodulacja; działanie przeciwwirusowe	Zmniejszenie replikacji wirusa; hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych	Nieznane
Octan glatirameru	Wzmacnianie limfocytów T2 i Treg	Przeciwdziałanie reakcjom prozapalnym	Nieznane
Natalizumab	Blokowanie integryny $\alpha 4$ i komórek immunologicznych; uszczelnianie bariery krew–mózg	Możliwe hamowanie wejścia SARS-CoV-2 do komórek gospodarza	Zmniejszenie eliminacji SARS-CoV-2 z ośrodkowego układu nerwowego i jelit
Fingolimod	Zatrzymywanie limfocytów w węzłach chłonnych	Hamowanie burzy cytokinowej oraz rozwoju zapalenia płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej – w związku z limfopenią	Zmniejszenie eliminacji wirusa w następstwie limfopenii
Fumaran dimetylu	Nrf2 (<i>nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i> , jądrowy czynnik transkrypcyjny pochodzenia erytroidalnego typu 2) – przeciwdziałanie stresowi oksydacyjnemu i modulacja wydzielania cytokin	Zmniejszanie nadmiernej wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na wirusa	Wzrost ryzyka infekcji związanego z limfopenią i osłabienie eliminacji wirusa
Teryflunomid	Hamowanie syntezy pirymidyny <i>de novo</i> ; hamowanie replikacji wirusa; działanie cytostatyczne	Efekt przeciwwirusowy	Wzrost ryzyka infekcji związanego z limfopenią i osłabienie eliminacji wirusa
Okrelizumab	Zmniejszanie prezentacji antygenów, uwalniania cytokin prozapalnych i produkcji przeciwciał	Nieznane	Wzrost ryzyka infekcji i osłabienie eliminacji wirusa
Kladrybina	Deplecja analogów purynowych, a w następstwie limfocytów T i B	Nieznane	Wzrost ryzyka infekcji związanego z limfopenią i osłabienie eliminacji wirusa
Alemtuzumab	Deplecja limfocytów T i B; wzmacnianie limfocytów Treg	Nieznane	Wzrost ryzyka infekcji związanego z limfopenią i osłabienie eliminacji wirusa

132 Tab. 1. Potencjalny wpływ leczenia SM na przebieg COVID-19 (wg Berger *et al.*, 2020; Bhise i Dhib-Jalbut, 2021)

przygotowane przez organizacje i towarzystwa naukowe są do siebie zbliżone (von Oertzen *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021). Grupa ekspertów Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego również opracowała stanowisko dotyczące postępowania z chorym z SM stosującym leczenie wpływające na naturalny przebieg choroby w czasie pandemii koronawirusa. Ustalenia powstały na podstawie opinii ekspertów i danych uzyskanych do 30 kwietnia 2020 roku (Bartosik-Psujek *et al.*, 2021).

Infekcja SARS-CoV-2 związana jest z nasileniem humoralnej odpowiedzi prozapalnej i zmianą odpowiedzi komórkowej w liniach limfocytów B i T. W przypadku leków o różnych mechanizmach działania należy uwzględnić wpływ terapii zarówno na podatność na zakażenie SARS-CoV-2, jak i na przebieg COVID-19 (Giovannoni *et al.*, 2020). Na podstawie analizy ryzyka i korzyści poszczególnym terapiom przypisano rekomendacje:

1. terapie związane z niskim ryzykiem – przerwanie terapii lub opóźnienie włączenia leczenia nie jest rekomendowane: octan glatirameru, interferony, fumaran dimetylu, teryflunomid;
2. terapie związane z umiarkowanym ryzykiem – wymagają ostrożności, indywidualnej oceny ryzyka i korzyści oraz analizy ryzyka nasilenia objawów SM po odstawieniu leku:
 - fingolimod – przerwanie terapii lub opóźnienie włączenia nie jest rekomendowane, należy dokonać indywidualnej oceny ryzyka i korzyści,
 - natalizumab – rekomendowane wydłużenie czasu między podaniami leku,
 - okrelizumab – indywidualna ocena ryzyka/korzyści przy włączaniu terapii, zalecane opóźnienie podania kolejnych dawek w przypadku pacjentów w trakcie terapii,
 - kladrybina – włączenie leku powinno być odłożone w czasie, a podanie kolejnej dawki powinno zależeć od indywidualnej oceny ryzyka i korzyści;
3. terapie związane z wysokim ryzykiem – nie jest rekomendowane rozpoczynanie terapii, podanie kolejnych dawek wymaga bardzo dużej ostrożności: alemtuzumab,

mitoksantron, przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (*haematopoietic stem cells transplantation*, HSCT).

Pacjenci z SM wymagają w trakcie pandemii COVID-19 ścisłego monitorowania. Powinni też stosować się do wszystkich rekomendacji, zwłaszcza w zakresie podróży i kontaktów społecznych, a także ograniczać kontakty z ochroną zdrowia (tab. 2).

LECZENIE PACJENTÓW Z AKTYWNA INFЕКCJĄ SARS-CoV-2

Rozpoznanie aktywnej infekcji SARS-CoV-2 u chorego z SM przyjmującego DMT wymaga przedyskutowania z pacjentem kwestii kontynuacji lub odstawienia leczenia. Przy podejmowaniu decyzji należy uwzględnić mechanizm działania leku, wiek i stan kliniczny chorego, aktywność SM i choroby współistniejące. W przypadku łagodnej infekcji u osób stosujących preparaty interferonu β , octan glatirameru, teryflunomid lub fumaran dimetylu (o ile nie występuje limfopenia <800 limfocytów/ μ l) zalecana jest kontynuacja terapii (Bhise i Dhib-Jalbut, 2021; Sharifian-Dorche *et al.*, 2021).

U chorych przyjmujących leki immunosupresyjne, zwłaszcza u osób powyżej 60. roku życia, z chorobami współistniejącymi lub infekcją o umiarkowanym/ciężkim przebiegu, należy rozważyć przerwanie stosowania DMT. Ponowne rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić nie wcześniej niż 4 tygodnie od momentu wyleczenia COVID-19 (von Oertzen *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021). Trzeba tu uwzględnić ryzyko wystąpienia zaostrzenia SM, szczególnie po odstawieniu fingolimodu lub natalizumabu, po 2–4 miesiącach od przerwania terapii (Bartosik-Psujek *et al.*, 2021).

LECZENIE SM U PACJENTÓW NIEZAKAŻONYCH

Pacjenci leczeni interferonem β , octanem glatirameru, fumaranem dimetylu i teryflunomidem w okresie pandemii COVID-19 nie powinni przerywać terapii (Giovannoni *et al.*, 2020). Przy obniżonej liczbie limfocytów należy

Lek	Ryzyko	Aktualne leczenie	Rozpoczynanie leczenia
Interferon β	Najniższe	Kontynuacja	Tak
Octan glatirameru	Najniższe	Kontynuacja	Tak
Fumaran dimetylu	Niskie	Kontynuacja	Tak
Teryflunomid	Niskie	Kontynuacja	Tak
Fingolimod	Średnie	Kontynuacja	Tak
Natalizumab	Średnie	Wydłużyć przerwę do 6 tygodni	Tak
Okrelizumab	Średnie/wysokie	Wydłużyć przerwę w zależności od poziomu limfocytów B	Tak
Kladrybina	Wysokie	Opóźnić/zamienić	Nie*
Alemtuzumab	Wysokie	Opóźnić/zamienić	Nie*
Autologiczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych	Wysokie	Opóźnić/zamienić	Nie

* Decyzja po indywidualnej ocenie ryzyka i korzyści.

Tab. 2. Stratyfikacja ryzyka związanego z leczeniem DMT w czasie pandemii COVID-19 (wg Bhise i Dhib-Jalbut, 2021)

zalecać stosowanie profilaktyki zakażenia koronawirusem. Obecnie uważa się, że jeżeli chory wymaga rozpoczęcia leczenia w okresie pandemii, w przypadku powyższych leków można to zrobić. Przy podejmowaniu decyzji trzeba brać pod uwagę ryzyko zachorowania na COVID-19, rodzaj leczenia, stan układu odpornościowego (limfopenia), ogólny stan zdrowia pacjenta i współwystępowanie innych chorób (Berger *et al.*, 2020; Giovannoni *et al.*, 2020; Reyes *et al.*, 2021).

Osoby leczone fingolimodem mają prawdopodobnie zwiększone ryzyko zakażenia koronawirusem i cięższego przebiegu choroby (Bhise i Dhib-Jalbut, 2021). Dotyczy to zwłaszcza chorych z niskimi wartościami limfocytów – rekomenduje się więc rygorystyczne stosowanie profilaktyki zakażenia SARS-CoV-2. Nie należy natomiast przerywać leczenia, ponieważ ryzyko uaktywnienia się choroby podstawowej związane z efektem z odbicia prawdopodobnie przewyższa ryzyko infekcji. Zaleca się dużą ostrożność przy rozpoczynaniu terapii fingolimodem w okresie narażenia na zakażenie koronawirusem (von Oertzen *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021).

Nie zaleca się przerywania leczenia natalizumabem. Aby zmniejszyć ryzyko infekcji, okres między podaniami leku można wydłużyć do 6 tygodni. Rekomenduje się kontynuację terapii, ponieważ tu również ryzyko aktywacji choroby związane z efektem z odbicia prawdopodobnie przewyższa ryzyko zakażenia. Jeżeli pacjent wymaga rozpoczęcia leczenia preparatem II linii, natalizumab wydaje się najbezpieczniejszym wyborem (Giovannoni *et al.*, 2020).

U chorych leczonych okrelizumabem ryzyko zakażenia koronawirusem i cięższego przebiegu choroby jest prawdopodobnie zwiększone. Skuteczność leku utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy, stąd zalecenie, by opóźnić kolejne infuzje. Przy podejmowaniu decyzji o podaniu następnej dawki można kierować się poziomem limfocytów CD19+, IgG, IgM i IgA. Jeśli nie jest to przeciwwskazane, drugą dawkę można podać po 2 tygodniach – pod warunkiem rygorystycznego stosowania profilaktyki zakażenia koronawirusem. Zaleca się dużą ostrożność przy rozpoczynaniu terapii okrelizumabem w okresie narażenia na infekcję SARS-CoV-2 (Bhise i Dhib-Jalbut, 2021; Sharifian-Dorche *et al.*, 2021).

Również pacjenci leczeni kladrybiną mogą mieć zwiększone ryzyko zakażenia koronawirusem i cięższego przebiegu choroby (Berger *et al.*, 2020). Ryzyko infekcji wirusowych jest największe między 3. a 6. miesiącem po podaniu leku, co ma związek z najniższymi poziomami limfocytów CD19+ i CD4+. Długotrwała rekonstrukcja układu immunologicznego skutkuje upośledzeniem odporności, dlatego zaleca się rygorystyczne stosowanie profilaktyki zakażenia koronawirusem i opóźnienie podania kolejnej dawki kladrybiny do czasu, gdy ustąpi narażenie na infekcję. Przy rozpoczynaniu terapii zaleca się dużą ostrożność. Po podaniu pierwszej dawki kladrybiny, jeśli nie ma przeciwwskazań, drugą dawkę podaje się standardowo w drugim miesiącu terapii – pod warunkiem rygorystycznego stosowania profilaktyki infekcji (von Oertzen *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021).

Ryzyko infekcji wirusowych u pacjentów leczonych alemtuzumabem jest największe w pierwszych 2 miesiącach po podaniu leku, a długotrwała rekonstrukcja układu immunologicznego upośledza odporność przez 12–24 miesiące. W tym okresie chorzy muszą rygorystycznie stosować profilaktykę zakażenia koronawirusem. Zaleca się opóźnienie podania kolejnej dawki alemtuzumabu do czasu, gdy ustąpi narażenie na infekcję SARS-CoV-2. Zwiększenie odstępu między pierwszym a drugim cyklem leczenia do 18 miesięcy jest bezpieczne, nieobarczone ryzykiem uaktywnienia się SM. Odradza się rozpoczynanie terapii w okresie narażenia na zakażenie koronawirusem (Bhise i Dhib-Jalbut, 2021; von Oertzen *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021; Sharifian-Dorche *et al.*, 2021).

LECZENIE RZUTU CHOROBY

W leczeniu rzutu SM podstawową rolę odgrywają glikokortykosteroidy (GKS) (Reyes *et al.*, 2021). Mechanizm ich działania polega na ograniczeniu procesu zapalnego, w tym zmniejszeniu uwalniania cytokin prozapalnych, redukcji wewnątrzpląnowej syntezy IgG i stabilizacji przepuszczalności bariery krew–mózg. Hamując reakcję zapalną, GKS przyspieszają wycofywanie się objawów rzutu, ale nie wpływają na ostateczny stopień poprawy po rzucie. Powszechnie wiadomo, że GKS zwiększają ryzyko infekcji wirusowych. W czasie pandemii COVID-19 zaleca się rozważne stosowanie wysokich dawek GKS podawanych dożylnie. Przed włączeniem sterydoterapii należy indywidualnie oszacować potencjalne korzyści i ryzyko, a także wykluczyć pseudorzut w przebiegu infekcji SARS-CoV-2. W lekkich rzutach można odstąpić od leczenia sterydami i, o ile to możliwe, zdecydować się na odpowiednie leczenie objawowe. W rzutach cięższych preferowane są doustna sterydoterapia lub krótszy cykl leczenia dożylnego.

Niezależnie od stosowanej terapii szczególną uwagę powinno się zwrócić na pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi (choroby układu krążenia i płuc, cukrzyca, inne choroby autoimmunologiczne), potencjalnie narażonymi na cięższy przebieg COVID-19 i/lub rozwój wtórnych powikłań. Zaleca się, by decyzje terapeutyczne zapadały zawsze we współpracy z pacjentem oraz uwzględniały potencjalne korzyści i ryzyko (Berger *et al.*, 2020; Reyes *et al.*, 2021).

REAL WORLD EVIDENCE – WIEDZA OPARTA NA CODZIENNEJ PRAKTYCE W CZASIE PANDEMII COVID-19

Od początku pandemii COVID-19 ukazało się wiele publikacji oceniających wpływ infekcji SARS-CoV-2 na chorych z SM. Wstępne dane sugerowały, że DMT wykorzystywane w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zwiększają ryzyka rozwoju ciężkiego zakażenia koronawirusem ani nie wpływają na nasilenie objawów COVID-19 (Capasso *et al.*, 2020; Louapre *et al.*, 2020; Parrotta *et al.*, 2020; Pérez *et al.*, 2021; Sepúlveda *et al.*, 2021).

Niektórzy autorzy sugerują ochronną rolę interferonów w COVID-19, ponieważ są one naturalnymi białkami przeciwwirusowymi i przeciwzapalnymi (Haji Abdolvahab *et al.*, 2021). Opublikowano też doniesienia wskazujące na działanie przeciwwirusowe teryflunomidu (Ciardi *et al.*, 2020).

W jednym z pierwszych badań rejestrowych, obejmujących 347 pacjentów z SM, u których rozwinął się COVID-19, niezależnymi czynnikami ryzyka cięższego przebiegu COVID-19 były wiek, otyłość i niepełnosprawność związana z SM, ale nie ekspozycja na DMT (Louapre *et al.*, 2020). Badanie to potwierdzało opinię ekspertów, że osoby już leczone DMT powinny kontynuować terapię podczas pandemii, a większość nowo zdiagnozowanych chorych z SM może w razie potrzeby rozpocząć leczenie DMT (Capasso *et al.*, 2020; Parrotta *et al.*, 2020).

Również Berger i wsp. (2020) uznali, że DMT w oczywisty sposób nie zwiększają ryzyka objawowego zakażenia SARS-CoV-2. Wyższa zachorowalność i śmiertelność spowodowana infekcją wydaje się w dużej mierze konsekwencją zbyt silnej odpowiedzi immunologicznej, a nie następstwem niekontrolowanej replikacji wirusa.

Wczesne spostrzeżenia sugerują, że ryzyko infekcji związanej z nią zachorowalności na COVID-19 w populacji chorych z SM niewiele różni się od ryzyka w populacji ogólnej. W polskim badaniu analizowano przebieg COVID-19 u 369 chorych z SM (w większości przypadków z postacią rzutowo-remisyjną) leczonych DMT. W terapii SM stosowano głównie fumaran dimetylu (41,41%), rzadziej inne leki: interferon β (20,70%), glatiramer (10,60%), natalizumab (8,84%), teryflunomid (6,31%), okrelizumab (5,05%), fingolimod (4,04%), kładrybinę (1,26%), mitoksantron (0,76%), ozanimod (0,76%) i alemtuzumab (0,25%). Całkowity odsetek hospitalizacji z powodu COVID-19 wyniósł 6,81% (27 osób). U większości pacjentów z SM przebieg zakażenia SARS-CoV-2 był łagodny. Tylko 1 chory (0,3%) zmarł z powodu COVID-19, a 3 chorych (0,76%) wymagało respiratora. Nie stwierdzono istotnej różnicy w nasileniu COVID-19 w zależności od wieku pacjentów, czasu trwania choroby, stopnia niepełnosprawności (według Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności – Expanded Disability Status Scale, EDSS), liczby limfocytów i rodzaju DMT. Odsetek hospitalizacji i śmiertelność w kohorcie SM nie były wyższe niż w polskiej populacji ogólnej (Czarnowska *et al.*, 2021). Istnieją jednak obawy dotyczące wybranych DMT (alemtuzumabu, okrelizumabu, rytuksymabu, kładrybiny), które powodują deplecję limfocytów T lub limfocytów B, co teoretycznie może zwiększać ryzyko rozwoju ciężkiego COVID-19.

W badaniu Musc-19 Study Group obserwowano 844 pacjentów z SM, którzy zachorowali na COVID-19. Analizowano wpływ regionu zamieszkania, wieku, płci, postępującego przebiegu SM, niesprawności mierzonej za pomocą EDSS, czasu trwania choroby, wskaźnika masy ciała, chorób współistniejących, rodzaju DMT i stosowania metyloprednizolonu na przebieg COVID-19. Jedynie terapia lekami anti-CD20 (okrelizumab lub rytuksymab) była istotnie związana (ilorzaz szans, *odds ratio*, OR = 2,37; 95-procentowy przedział

ufności, *confidence interval*, CI = 1,18–4,74; $p = 0,015$) ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. Również niedawne stosowanie (<1 miesiąca) metyloprednizolonu w dużych dawkach wiązało się z gorszym wynikiem leczenia COVID-19 (OR = 5,24; 95% CI = 2,20–12,53; $p = 0,001$). Autorzy konkludują, że badanie wykazało akceptowalny poziom bezpieczeństwa terapii o różnych mechanizmach działania. Pojawiły się jednak pewne specyficzne elementy ryzyka, które należy brać pod uwagę, dopóki pandemia COVID-19 będzie się utrzymywać (Sormani *et al.*, 2021b).

W kolejnym badaniu oceniano wpływ DMT na ciężkość COVID-19 u chorych z SM w 2 dużych kohortach z Włoch (1066 osób) i Francji (721 osób). Związek DMT z nasileniem COVID-19 analizowano za pomocą wielowymiarowych modeli logistycznych. W modelu wieloczynnikowym terapie anti-CD20 były istotnie związane (OR = 2,05; 95% CI = 1,39–3,02; $p < 0,001$) z nasileniem COVID-19, podczas gdy interferon – ze zmniejszonym ryzykiem (OR = 0,42; 95% CI = 0,18–0,99; $p = 0,047$) (Sormani *et al.*, 2021c).

Podobne wnioski płyną z obserwacji 902 pacjentów z SM i COVID-19. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 okazały się wiek (OR = 1,05; $p < 0,001$), wysoki stopień niesprawności w EDSS (OR = 1,13; $p = 0,02$) i płeć męska (OR = 1,44; $p = 0,057$). Również ta analiza potwierdza wzrost ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 po terapii anti-CD20 i podkreśla ochronną rolę interferonu (Sormani *et al.*, 2021a).

Także w innych badaniach wykazano, że wśród pacjentów poddanych terapii lekami anti-CD20 ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 było wyższe niż u pacjentów otrzymujących inne DMT, chociaż przyjmowanie leku nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem hospitalizacji (Esmaeili *et al.*, 2021; Safavi *et al.*, 2020).

Danych na temat stosowania alemtuzumabu i kładrybiny w czasie pandemii COVID-19 wciąż jest mało, trudno więc o jednoznaczną ocenę ich bezpieczeństwa (Amor *et al.*, 2020; Brownlee *et al.*, 2020).

Zaleca się zindywidualizowane podejście do tych DMT, które mogą zwiększać ryzyko związane z COVID-19. W procesie wyboru terapii należy uwzględnić aktywność choroby, liczbę limfocytów i obecność chorób współistniejących. Zależnie od stopnia aktywności zapalnej uzasadnione może być opóźnienie podania kolejnej dawki leku lub rozpoczęcia terapii, tak aby dać pacjentowi czas na pełne zaszczepienie przeciwko COVID-19.

PODSUMOWANIE

Dzięki licznym publikacjom opartym na rejestrach chorych z SM, którzy przebyli COVID-19, nasza wiedza na temat wpływu DMT z każdym miesiącem się poszerza. Interferony i octan glatiramery prawdopodobnie nie wpływają negatywnie na przebieg COVID-19. Niektóre dane pokazują wręcz, że interferony zmniejszają potrzebę hospitalizacji z powodu COVID-19. Jak sugerują dostępne obecnie dowody naukowe,

fumaran dimetylu, teryflunomid, fingolimod, siponimod i natalizumab nie zwiększają ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Zgodnie z wynikami części badań terapie nakierowane na komórki CD-20 – okrelizumab i rytuksymab – mogą być związane z wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym zwiększać ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji. Mimo to wskazane leki powinny być rozważane jako opcja lecznicza także w trakcie pandemii. Ważne jest, by osoby z SM, które już te preparaty przyjmują, bardzo uważnie przestrzegały zaleceń profilaktycznych. Wciąż mamy zbyt mało danych dotyczących stosowania alemtuzumabu i kładrybiny podczas pandemii SARS-CoV-2. Nieliczne dostępne badania nie wskazują na wyraźnie zwiększone zagrożenie dla pacjentów. Osoby z SM, które przyjmują te preparaty i zamieszkują obszar szczególnie dotknięty COVID-19, powinny być wyjątkowo ostrożne i pozostawać w stałym kontakcie z neurologiem nadzorującym terapię. Rekomendacje co do opóźniania drugiej albo następnych dawek alemtuzumabu, kładrybiny, okrelizumabu i rytuksymabu różnią się w zależności od kraju. Polscy eksperci w obecnej sytuacji epidemiologicznej rekomendują opóźnienie podania drugiej lub kolejnej dawki alemtuzumabu, kładrybiny i okrelizumabu. Chorym, którzy powinni niebawem przyjąć następną dawkę jednego z powyższych leków, zaleca się konsultację z lekarzem prowadzącym, by omówić ryzyko i korzyści związane z opóźnieniem podania leku.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

Amor S, Baker D, Houry SJ et al.: SARS-CoV-2 and multiple sclerosis: not all immune depleting DMTs are equal or bad. *Ann Neurol* 2020; 87: 794–797.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI et al.: The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450–452.

Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kalinowska A et al.; Sekcja Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Available from: <https://www.mp.pl/neurologia/stwardnienie-rozsiane/231795,leczenie-sm-w-przypadku-ryzyka-zakazenia-koronawirusem> [cited: 20 October 2021].

Berger JR, Brandstadter R, Bar-Or A: COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e761.

Bhise V, Dhib-Jalbut S: Potential risks and benefits of multiple sclerosis immune therapies in the COVID-19 era: clinical and immunological perspectives. *Neurotherapeutics* 2021; 18: 244–251.

Brownlee W, Bourdette D, Broadley S et al.: Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 94: 949–952.

Capasso N, Palladino R, Montella E et al.: Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in multiple sclerosis: the hidden part of the iceberg. *J Clin Med* 2020; 9: 4066.

Ciardi MR, Zingaropoli MA, Pasculli P et al.: The peripheral blood immune cell profile in a teriflunomide-treated multiple sclerosis patient with COVID-19 pneumonia. *J Neuroimmunol* 2020; 346: 577323.

Czarnowska A, Broła W, Zajkowska O et al.: Clinical course and outcome of SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies – the Polish experience. *Neurol Neurochir Pol* 2021; 55: 212–222.

Esmaili S, Abbasi MH, Abolmaali M et al.: Rituximab and risk of COVID-19 infection and its severity in patients with MS and NMOSD. *BMC Neurol* 2021; 21: 183.

European Multiple Sclerosis Platform: Updated global COVID-19 advice for people with MS. Available from: <https://emsp.org/news/coronavirus-disease-covid-19-and-multiple-sclerosis/> [cited: 20 October 2021].

Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J et al.: The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39: 102073.

Haji Abdolvahab M, Moradi-Kalbolandi S, Zarei M et al.: Potential role of interferons in treating COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107171.

Louapre C, Collongues N, Stankoff B et al.: Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1079–1088.

MS International Federation: Global advice on the coronavirus and MS. Available from: <https://www.msif.org/resource/global-advice-on-the-coronavirus-and-ms/> [cited: 20 October 2021].

National Multiple Sclerosis Society: MS treatment guidelines during coronavirus. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/ms-treatment-guidelines-during-coronavirus> [cited: 20 October 2021].

von Oertzen TJ, Macerollo A, Leone MA et al.; EANcore COVID-19 task force: EAN consensus statement for management of patients with neurological diseases during the COVID-19 pandemic. *Eur J Neurol* 2021; 28: 7–14.

Parrotta E, Kister I, Charvet L et al.: COVID-19 outcomes in MS: observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e835.

Pérez CA, Zhang GQ, Li X et al.: COVID-19 severity and outcome in multiple sclerosis: results of a national, registry-based, matched cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 55: 103217.

Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego: Rekomendacje dotyczące Covid-19 i szczepień przeciwko wirusowi. Available from: <https://ptsr.org.pl/strona/145,rekomendacje-dotyczace-covid-19> [cited: 20 October 2021].

Rahman A, Niloofa R, De Zoysa IM et al.: Neurological manifestations in COVID-19: a narrative review. *SAGE Open Med* 2020; 8: 2050312120957925.

Reyes S, Cunningham AL, Kalincik T et al.: Update on the management of multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic and post pandemic: an international consensus statement. *J Neuroimmunol* 2021; 357: 577627.

Safavi F, Nourbakhsh B, Azimi AR: B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 43: 102195.

Sepúlveda M, Llufríu S, Martínez-Hernández E et al.: Incidence and impact of COVID-19 in MS: a survey from a Barcelona MS Unit. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e954.

Sharifian-Dorche M, Sahraian MA, Fadda G et al.: COVID-19 and disease-modifying therapies in patients with demyelinating diseases of the central nervous system: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 50: 102800.

Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I et al.: Different disease modifying therapies can increase or decrease Covid-19 severity in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2021a; 96 (15 Supplement).

Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I et al.; Musc-19 Study Group: Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021b; 89: 780–789.

Sormani MP, Salvetti M, Labauge P et al.; Musc-19; Covisep study groups: DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8: 1738–1744.