

Waldemar Broła^{1,2}, Ewa Bielecka¹

Szczepienia chorych na stwardnienie rozsiane w czasie pandemii COVID-19

Vaccination in multiple sclerosis patients during the COVID-19 pandemic

¹ Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny, Końskie, Polska² Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska¹ Department of Neurology, Specialist Hospital, Końskie, Poland² Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, 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

Szczepienia są najlepszą strategią zapobiegania większości chorób infekcyjnych, szczególnie istotną – wraz z przestrzeganiem innych zasad profilaktyki – w dobie pandemii COVID-19. Dowiedziono, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają wyższe ryzyko infekcji, a leczenie immunosupresyjne oraz immunomodulujące może jeszcze to ryzyko zwiększać. Nie znaleziono natomiast dowodów, iż szczepienia podnoszą ryzyko rozwoju stwardnienia rozsianego lub rzutu choroby. Uważa się, że chorych na stwardnienie rozsiane można bezpiecznie szczepić, a rezygnacja ze szczepień tylko z powodu rozpoznania choroby jest błędem. Przy określaniu wskazań do szczepienia, a także przy wyborze preparatu i ustalaniu optymalnego momentu na szczepienie należy uwzględnić sytuację epidemiologiczną w regionie zamieszkania chorego i rodzaj stosowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby. Obostrzenia związane ze szczepieniami dotyczą głównie alemtuzumabu, fingolimodu, okrelizumabu i kladrybiny. W artykule dokonano przeglądu zasad szczepienia chorych na stwardnienie rozsiane w zależności od rodzaju szczepionki i przyjmowanego leczenia modyfikującego przebieg choroby. Uwzględniono również zmieniające się poglądy na temat szczepionek przeciwko wirusowi SARS-CoV-2.

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

Abstract

Vaccination is the best strategy for preventing most infectious diseases. Along with adhering to the principles of prevention, vaccines are particularly important in the time of the COVID-19 pandemic. There is evidence that multiple sclerosis increases the risk of developing infections, and the immunosuppressive and immunomodulating medications taken by multiple sclerosis patients may increase this risk. No evidence has been found that vaccination increases the risk of developing MS or a relapse. It is believed that people with multiple sclerosis can be vaccinated safely, and it is a mistake not to have a vaccination only because of being diagnosed with multiple sclerosis. When determining the indications for vaccination, as well as when selecting vaccines and determining the optimal time for their administration, the epidemiological situation of the patient's region of residence and the type of disease-modifying therapy should be taken into account. The vaccination-related restrictions mainly apply to alemtuzumab, fingolimod, ocrelizumab and cladribine. The article reviews the rules for vaccinating multiple sclerosis patients depending on the type of vaccine and the disease-modifying therapy used. Recommendations for vaccination against the SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients are also taken into account.

Keywords: multiple sclerosis, COVID-19, vaccination, disease-modifying therapy

WSTĘP

COVID-19 jest ostrą chorobą zakaźną układu oddechowego wywołaną zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, rozpoznaną i opisaną po raz pierwszy w listopadzie 2019 roku w środkowych Chinach. W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia uznała serię zachorowań na COVID-19 za pandemię.

Wirus powoduje zmiany przede wszystkim w układzie oddechowym, ale u około połowy hospitalizowanych chorych z COVID-19 pojawiają się powikłania neurologiczne (Rahman *et al.*, 2020). Pacjenci obciążeni chorobami dodatkowymi (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość) są szczególnie narażeni na zachorowanie i ciężki przebieg infekcji (Williamson *et al.*, 2020). Również pacjenci ze stwardnieniem rozsianym (łac. *sclerosis multiplex*, SM) należą do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na COVID-19, co wiąże się z przyjmowaniem leków modyfikujących przebieg SM (*disease-modifying therapy*, DMT) (Giovannoni *et al.*, 2020). U chorych z SM występuje zwiększone ryzyko infekcji, zwłaszcza dróg moczowych, oraz dwukrotnie większe ryzyko infekcji związanych z hospitalizacją w porównaniu z osobami bez SM (Persson *et al.*, 2020).

Obecne doniesienia naukowe wskazują, że samo SM nie jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo zachorowania na COVID-19 bądź ryzyko ciężkiego przebiegu choroby lub śmierci w jej wyniku w porównaniu z populacją ogólną (Reyes *et al.*, 2021). Należy jednak pamiętać, że niektórzy pacjenci z SM mogą być bardziej narażeni na cięższy przebieg COVID-19 (Williamson *et al.*, 2020). Są to osoby:

- powyżej 60. roku życia;
- płci męskiej;
- z postępującymi postaciami SM;
- z większym stopniem niepełnosprawności (≥ 6 według Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności – Expanded Disability Status Scale, EDSS);
- cierpiące na otyłość, cukrzycę lub choroby serca i płuc;
- przyjmujące niektóre leki immunomodulujące.

Najlepszym sposobem na uniknięcie zakażenia jest przestrzeganie zasad profilaktyki, w tym stosowanie szczepień ochronnych. U większości pacjentów z SM należy rozważyć jak najszybsze wykonanie szczepienia przeciwko COVID-19 – dotyczy to zwłaszcza osób z grupy podwyższonego ryzyka. Czy jednak szczepienia są bezpieczne dla chorych z SM? Problem ten jest poruszany od lat, a w dobie pandemii dyskusja przybrała na sile.

STWARDNIENIE ROZSIANE A SZCZEPIONIA

Aktualne wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii (American Academy of Neurology, AAN) dotyczące szczepienia pacjentów z SM poruszają wiele kwestii (Farez *et al.*, 2019):

1. Czy choroby zakaźne, którym można zapobiegać poprzez szczepienia, występują u chorych z SM częściej niż w populacji ogólnej?

2. Czy choroby zakaźne, którym można zapobiegać poprzez szczepienia, zwiększają ryzyko zaostrzenia SM?
3. Czy szczepienia zwiększają ryzyko rozwoju lub zaostrzenia SM?
4. Czy u chorych z SM skuteczność szczepionek atenuowanych oraz inaktywowanych jest taka sama jak w populacji ogólnej?
5. Czy leczenie SM za pomocą DMT i leków immunosupresyjnych (alemtuzumabu, fumaranu dimetylu, fingolimodu, octanu glatirameru, interferonów, mitoksantronu, natalizumabu lub teryflunomidu) zmniejsza skuteczność szczepień u chorych z SM?

Nie ma dowodów na to, że samo SM zwiększa ryzyko rozwoju zakażeń, którym można zapobiegać poprzez szczepienia. Jednak leczenie immunosupresyjne czy immunomodulujące, które otrzymują chorzy, może już to ryzyko zwiększać (dotyczy to m.in. zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B czy VZV – *varicella zoster virus*) (Farez *et al.*, 2019). Należy też pamiętać, że dla niektórych nowych DMT nie przeprowadzono jeszcze badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepień.

U chorych z SM infekcje powodują ponad dwukrotny wzrost ryzyka rzutu choroby, a rzuty związane z infekcją mają cięższy przebieg i często powodują trwały deficyt neurologiczny (Correale *et al.*, 2006; Marrodan *et al.*, 2019).

Wykazano, że zapobieganie infekcjom zmniejsza ryzyko wystąpienia rzutu choroby, a więc poprawia jakość życia chorych z SM (Loebermann *et al.*, 2012). Niektóre infekcje są szczególnie niebezpieczne u pacjentów z SM leczonych DMT – mowa tu o zakażeniach wirusami odry, brodawczaka ludzkiego, ospy wietrznej i półpaśca, zapalenia wątroby typu B oraz pneumokokami (Moiola *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2020). Aktualne wytyczne zachęcają do jak najszybszego szczepienia każdego chorego z SM, ponieważ korzyści ze szczepień znacząco przewyższają potencjalne ryzyko (Farez *et al.*, 2019).

Nie znaleziono dowodów na to, że szczepienia zwiększają ryzyko rozwoju SM. Ze względu na brak odpowiednich danych naukowych nie można jednak całkowicie wykluczyć takiego związku. W ostatnich latach udokumentowano brak związku przyczynowego między szczepieniami a wystąpieniem SM dla szczepionek przeciwko błonicy, durowi brzuszemu, gruźlicy, grypie, kleszczowemu zapaleniu mózgu, krztuścowi, odrze, śwince i różyczce, polio, wirusowi brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus*, HPV) i wirusowemu zapaleniu wątroby (WZW) typu B (Confavreux *et al.*, 2001; DeStefano *et al.*, 2003; Langer-Gould *et al.*, 2014). W przypadku innych szczepionek (przeciwko meningokokom, pneumokokom, żółtej febrze, VZV) brakuje wystarczających dowodów, aby wypowiedzieć się o ryzyku z nimi związanym.

Nie wykazano również związku między szczepieniami a rzutem SM w odniesieniu do szczepień przeciwko grypie, tężcowi, kleszczowemu zapaleniu mózgu i WZW typu B (Reyes *et al.*, 2020). Dane o małej lub umiarkowanej wiarygodności sugerują, że szczepienie przeciwko HPV,

krztuścowi, ospie prawdziwej i tężcowi może się wiązać z mniejszym prawdopodobieństwem zachorowania na SM (Farez *et al.*, 2019).

Wciąż diskutowanym problemem jest podawanie chorym z SM żywych atenuowanych szczepionek. Na podstawie dostępnych badań nie można ustalić, czy skuteczność szczepionek żywych u osób chorujących na SM różni się od skuteczności w populacji ogólnej (Gold *et al.*, 2021). Niemniej opublikowane dane wskazują, że szczepionki takie mogą pogorszyć stan pacjentów z chorobami o podłożu immunologicznym, co zaobserwowano w przypadku szczepionki przeciwko żółtej febrze u pacjentów z nawracającym SM (Farez i Correale, 2011; Pool *et al.*, 2012; Rolfes *et al.*, 2019). Dlatego żywe atenuowane szczepionki (w szczególności przeciwko żółtej febrze) są relatywnie przeciwwskazane u osób przyjmujących alemtuzumab, fingolimod, ozanimod, siponimod, okrelizumab lub mitoksantron (Gold *et al.*, 2021).

Skuteczność szczepień u pacjentów stosujących DMT może być zmniejszona (Bar-Or *et al.*, 2020; Ciotti *et al.*, 2020). Wiąże się to z mechanizmem działania większości preparatów stosowanych w leczeniu SM, polegającym na modulowaniu lub hamowaniu odpowiedzi immunologicznej i wytwarzaniu pamięci immunologicznej. Podanie szczepionki w trakcie terapii DMT może skutkować zmniejszeniem albo wręcz niewytworzeniem odporności poszczepiennej. Jedynie interferony β nie obniżają skuteczności szczepienia (Farez *et al.*, 2019; Reyes *et al.*, 2020).

Leki immunosupresyjne mogą hamować wytworzenie odpowiedzi poszczepiennej po podaniu szczepionek inaktywowanych, a w przypadku szczepionek żywych atenuowanych mogą wywoływać groźne powikłania w postaci zakażeń związanych z aktywacją osłabionego wirusa. Dlatego szczepionki żywe są przeciwwskazane u osób przyjmujących leki immunosupresyjne (Reyes *et al.*, 2020). Dalszych obserwacji wymagają szczepienia przeciwko rotawirusom, WZW typu A, japońskiemu zapaleniu mózgu typu B, cholercze, *Haemophilus influenzae* typu B i wścieklicznie (Loebermann *et al.*, 2012). W miarę możliwości należy przedkładać preparaty inaktywowane nad preparaty zawierające atenuowane drobnoustroje.

Szczepionki inaktywowane powinny być podawane przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego. Jeżeli leczenie już trwa, szczepienie można wykonać w dowolnym momencie, ale po zakończeniu terapii, ustąpieniu limfopenii albo normalizacji produkcji przeciwciał należy podać dawkę przypominającą szczepionki (Reyes *et al.*, 2020).

Szczególne obostrzenia związane ze szczepieniami dotyczą alemtuzumabu, fingolimodu, okrelizumabu i kladrybiny. W trakcie terapii często występują infekcje lub reaktywacja zakażeń wirusami z grupy *Herpes* (VZV i *herpes simplex virus*, HSV) lub wirusem HBV (*hepatitis B virus*). Przed rozpoczęciem terapii wymienionymi lekami rekomendowane jest badanie przesiewowe w kierunku powyższych zakażeń i gruźlicy. W razie braku ochrony zaleca się zastosowanie odpowiednich szczepionek (Farez *et al.*, 2019).

SZCZEPIENIA PRZECIWKO WIRUSOWI SARS-CoV-2 U CHORYCH Z SM

Do 19 lipca 2021 roku Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) warunkowo dopuściła do obrotu w krajach Unii Europejskiej cztery szczepionki: Comirnaty (BNT162b2), opracowaną przez BioNTech/Pfizer, Spikevax (mRNA-1273), wcześniej określaną jako COVID-19 Vaccine Moderna, Vaxzevria (AZD1222), wcześniej COVID-19 Vaccine AstraZeneca, oraz COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.CoV-2.S – Janssen/Johnson & Johnson) (European Medicines Agency, 2021). Preparat Comirnaty był początkowo dopuszczony do stosowania u osób w wieku ≥ 12 lat, ale od 16 grudnia 2021 roku rozpoczęto szczepienia przeciwko COVID-19 również dzieci w wieku 5–11 lat (Ministerstwo Zdrowia, Komunikat nr 15 Ministra Zdrowia w sprawie szczepień przeciw COVID-19 dzieci 5–11 lat, 2021). Pozostałe szczepionki stosowane są u osób w wieku ≥ 18 lat.

W 2021 roku opublikowano wytyczne dotyczące szczepień przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 u chorych z SM, przygotowane przez Międzynarodową Federację Stwardnienia Rozsianego (MS International Federation, MSIF) (MS International Federation, 2021) czy Europejską Akademię Neurologii (European Academy of Neurology, EAN) (Sellner *et al.*, 2021), a w Polsce – przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) (Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego, 2021) i Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (Nojszewska *et al.*, 2021). Grupa robocza ekspertów Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii PTN opracowała stanowisko na temat szczepień przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 szczepionkami mRNA firm Pfizer/BioNTech i Moderna oraz szczepionką wektorową firmy AstraZeneca u chorych z SM (Nojszewska *et al.*, 2021).

Na początkowym etapie stosowania szczepień przeciwko SARS-CoV-2 brak było doświadczeń związanych z podawaniem ich pacjentom z SM. Opierano się wówczas na doświadczeniach dotyczących innych szczepionek, a także na wiedzy z zakresu immunologii i wakcynologii.

Szczepionki firm Pfizer/BioNTech i Moderna są szczepionkami mRNA, które nie mają możliwości wywołania infekcji. Wskutek ich działania w organizmie ludzkim syntetyzowane jest białko wirusowe SARS-CoV-2 (a nie czynny wirus), które wywołuje odpowiedź immunologiczną, warunkującą przyszłą odporność pacjenta (Meo *et al.*, 2021; Sormani *et al.*, 2021).

Pełen cykl szczepień obejmuje dwie dawki (0 i minimum 21 dni od pierwszej iniekcji w przypadku szczepionki firm Pfizer/BioNTech oraz 0 i minimum 28 dni od pierwszej iniekcji w przypadku szczepionki firmy Moderna) (Meo *et al.*, 2021; Rosenblum *et al.*, 2021; Self *et al.*, 2021). Zasady stosowania szczepionek mRNA przeciwko SARS-CoV-2 są zbliżone do zasad opracowanych dla szczepionek inaktywowanych przeciwko grypie sezonowej. Szczepionki zawierające mRNA wirusa nie budzą obaw związanych z ewentualnym ryzykiem rozwoju infekcji (Reyes *et al.*, 2021), natomiast przyjmowanie niektórych DMT może zaburzać proces wytwarzania odporności poszczepiennej (Meo *et al.*, 2021; Nojszewska *et al.*, 2021).

Szczepionki firmy AstraZeneca i firmy Janssen są szczepionkami wektorowymi – mały fragment kodu genetycznego koronawirusa jest dodawany do nieszkodliwego adenowirusa, dzięki czemu układ odpornościowy zaczyna wytwarzać przeciwciała przeciwko białku kolca koronawirusa (Rosenblum *et al.*, 2021; Self *et al.*, 2021). Szczepionki nie mają możliwości wywołania infekcji SARS-CoV-2 ani infekcji adenowirusowej (wektor jest pozbawiony możliwości replikowania). Pełen cykl szczepień szczepionką AstraZeneca obejmuje dwie dawki: 0 oraz 28–84 dni po pierwszej dawce. Im później w podanym okresie poda się drugą dawkę, tym większa skuteczność szczepienia. Szczepionka COVID-19 Vaccine Janssen jest podawana jako pojedyncza dawka we wstrzyknięciu domięśniowym (Rosenblum *et al.*, 2021).

Od 2 listopada 2021 roku do szczepienia dawką przypominającą uprawnione są wszystkie osoby, które ukończyły 18. rok życia i otrzymały pełny schemat szczepienia podstawowego, czyli dwie dawki preparatów Comirnaty (Pfizer/BioNTech), Spikevax (Moderna) lub Vaxzevria (AstraZeneca) lub jedną dawkę preparatu Janssen/Johnson & Johnson. Dawkę przypominającą można podać po upływie ≥ 6 miesięcy od zakończenia schematu podstawowego. Jako dawkę przypominającą można stosować w Polsce łącznie szczepionki mRNA: Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i Spikevax (Moderna) (Ministerstwo Zdrowia, Komunikat nr 14 Ministra Zdrowia w sprawie szczepień przeciw COVID-19 dawką przypominającą oraz dawką dodatkową uzupełniającą schemat podstawowy, 2021). Wybór szczepionki w pierwszej kolejności determinowany jest nazwą szczepionki zastosowanej w szczepieniu podstawowym. Osobom zaszczepionym szczepionką wektorową Vaxzevria (AstraZeneca) lub COVID-19 Vaccine Janssen jako dawkę przypominającą podajemy szczepionkę Comirnaty (Pfizer-BioNTech) lub Spikevax (Moderna).

Chorych z SM powinno się informować o możliwości niepełnej odpowiedzi na szczepienie (niepełnej skuteczności szczepionki przed otrzymaniem drugiej dawki). Ważne jest również ściśle przestrzeganie reguł profilaktyki zakażenia SARS-CoV-2 przez cały cykl szczepienia i przez minimum 4–6 tygodni po przyjęciu drugiej dawki. W przypadku części DMT (okrelizumab, kładrybina, alemtuzumab) należy zwrócić uwagę na schemat dawkowania szczepionek, który może wymagać modyfikacji harmonogramu terapii (Nojszewska *et al.*, 2021).

U pacjentów z rozpoznaniem SM niestosujących DMT trzeba rozważyć jak najszybsze wykonanie szczepień, szczególnie jeśli planowane jest włączenie fingolimodu, alemtuzumabu, kładrybiny lub okrelizumabu.

SZCZEPIENIA U PACJENTÓW W TRAKCIE TERAPII MODYFIKUJĄCYCH PRZEBIEG SM

Na podstawie dostępnych danych przyjmuje się, że u chorych leczonych interferonami beta, octanem glatirameru, teryflunomidem, fumaranem dimetylu lub natalizumabem nie powinny występować problemy związane

z bezpieczeństwem i skutecznością szczepionki przeciwko SARS-CoV-2. Podanie szczepionki można rozważać na każdym etapie leczenia, nie jest konieczna zmiana harmonogramu terapii (Nojszewska *et al.*, 2021). Ryzyko niepełnej odpowiedzi na szczepienie w przypadku fumaranu dimetylu, podkreślane początkowo przez autorów rekomendacji, nie zostało potwierdzone w późniejszych obserwacjach (Achiron *et al.*, 2021b; Sormani *et al.*, 2021). Analizy badań z Izraela i Włoch wykazały, że fumaran dimetylu nie zmniejszał odpowiedzi humoralnej na szczepienie w porównaniu z nieleczonymi pacjentami, co sugeruje, że lek nie wpływa na skuteczność szczepionki mRNA (Achiron *et al.*, 2021b; Sormani *et al.*, 2021).

Chorych leczonych fingolimodem, okrelizumabem, alemtuzumabem, kładrybiną należy poinformować o możliwości niepełnej odpowiedzi na szczepienie (niepełnej skuteczności szczepionki), co wynika z mechanizmów działania preparatów. Właściwy moment podania szczepionki w cyklu leczenia pozwala znacząco zwiększyć jej skuteczność. Ponadto w grupie pacjentów leczonych ww. lekami zaleca się zaszczepienie wszystkich członków rodziny i osób z bliskiego kontaktu (Nojszewska *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021).

Obecnie brak jest wystarczających dowodów, by u pacjentów leczonych fingolimodem zalecać przerwanie terapii na czas szczepienia – szczepienie można rozważać niezależnie od harmonogramu przyjmowania leku. U chorych z wyraźną limfopenią należy indywidualnie ocenić potencjalne korzyści związane ze szczepieniem, które może nie przynieść efektu uodpornienia (Nojszewska *et al.*, 2021).

U osób, u których planowane jest rozpoczęcie leczenia okrelizumabem, szczepienie powinno zostać zakończone ponad miesiąc (około 4–6 tygodni) wcześniej. Jeżeli nie było to możliwe przed rozpoczęciem terapii, można rozważyć podanie szczepionki w trakcie leczenia. Biorąc pod uwagę mechanizmy immunologiczne, najbardziej odpowiednim czasem na szczepienie wydaje się okres między 4. a 6. miesiącem od podania ostatniej dawki okrelizumabu, tak aby zakończyć cykl szczepień około 4–6 tygodni przed kolejną dawką leku (Achiron *et al.*, 2021b). W indywidualnych przypadkach, gdy korzyści płynące ze szczepienia przewyższają ryzyko wystąpienia rzutu choroby, można rozważyć odroczenie podania kolejnej dawki leku i przeprowadzenie pełnego cyklu szczepienia po 5–6 miesiącach od ostatniej dawki okrelizumabu (Achiron *et al.*, 2021b; Reyes *et al.*, 2021). Przy podejmowaniu decyzji o podaniu kolejnej dawki leku pomocne mogą być oznaczenie liczby limfocytów B z oceną odsetka limfocytów CD19/CD20 i ocena poziomu IgG, IgM, IgA. Wyniki powyższych badań wskazują, czy u pacjenta od czasu przyjęcia ostatniej dawki okrelizumabu doszło do repopulacji limfocytów B (Achiron *et al.*, 2021b; Sormani *et al.*, 2021). U chorych, którzy z jakichkolwiek przyczyn zakończyli leczenie okrelizumabem, szczepienie najlepiej przeprowadzić po minimum 6 miesiącach od ostatniej dawki leku lub po potwierdzeniu repopulacji limfocytów B (Nojszewska *et al.*, 2021). U pacjentów stosujących leki powodujące rekonstrukcję układu immunologicznego (kładrybina, alemtuzumab)

szczepienie można rozważyć minimum 3–6 miesięcy po podaniu leku; zaleca się, by szczepienie nastąpiło po osiągnięciu poziomu limfocytów >1000 komórek/ mm^3 (Achiron *et al.*, 2021a). Skuteczność szczepienia może być ograniczona, jeśli ostatni cykl terapii odbył się w ciągu poprzedzających 12–24 miesięcy (Reyes *et al.*, 2021; Rosenblum *et al.*, 2021; Self *et al.*, 2021). U chorych, którzy wymagają kolejnego cyklu leczenia w drugim roku terapii, bezpieczne wydaje się odroczenie podania kładrybiny/alemtuzumabu do czasu podania dwóch dawek szczepionki i odczekania odpowiedniego okresu do wytworzenia odporności poszczepiennej. Szczepienie powinno zostać zakończone minimum 6 tygodni przed zastosowaniem leku (Nojszewska *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021).

Szczepienie pacjentów przyjmujących inne leki immunosupresyjne (mitoksantron, cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat) wydaje się bezpieczne, należy jednak pamiętać, że może nie dojść do wytworzenia odporności poszczepiennej (Reyes *et al.*, 2021).

U pacjentów z rzutem choroby leczonych wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (3–5-dniowe dożylnie leczenie metyloprednizolonem w dawce 500 mg – 1 g/dobę albo stosowanie >40 mg prednizonu lub ekwiwalentów przez ≥ 7 dni) szczepienie można rozważać po minimum 4–6 tygodniach od zakończenia terapii glikokortykosteroidami, aby zapewnić optymalne warunki do wytworzenia odpowiedzi poszczepiennej. Zaszczepienie w krótszym odstępie czasu wydaje się bezpieczne, ale może być nieskuteczne (Nojszewska *et al.*, 2021; Reyes *et al.*, 2021).

Chorzy z pierwotnie i wtórnie postępującym SM często znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 – z uwagi na bardziej zaawansowany wiek, większą niepełnosprawność i choroby towarzyszące. Większość tych pacjentów nie otrzymuje leków immunosupresyjnych, które mogą ograniczać skuteczność szczepień przeciwko SARS-CoV-2. Wydaje się, że u chorych z postępującym SM korzyści znacząco przewyższają ewentualne ryzyko związane ze szczepieniem (Reyes *et al.*, 2021).

Nie ma przeciwwskazań do szczepienia po przebytych COVID-19, ponieważ zachorowanie nie daje trwałej odporności.

PODSUMOWANIE

Szczepienia to najważniejsza strategia walki z pandemią. Chociaż szczepionki są powszechnie uważane za bezpieczne i skuteczne, ich stosowanie u pacjentów z SM od dawna budzi kontrowersje. Mocne dowody potwierdzają jednak, że nie istnieje związek między szczepieniem a wystąpieniem SM lub rzutu choroby (Kalincik, 2015; Reyes *et al.*, 2020). Wyłącznie żywa szczepionka przeciwko żółtej febrze jest przeciwwskazana w SM, ale to zalecenie opiera się na jednym raporcie i nie zostało potwierdzone w kolejnych obserwacjach (Farez i Correale, 2011; Huttner *et al.*, 2020). Szczepienie przeciwko koronawirusowi również jest zalecane w SM (Reyes *et al.*, 2020). Szczepionki mRNA

i wektorowe wydają się skuteczne i bezpieczne. Dotychczas zgłoszono trzy przypadki reaktywacji lub ujawnienia się choroby demielinizacyjnej po szczepieniu rekombinowanym adenowirusem – Oxford/AstraZeneca (Voysey *et al.*, 2021). Opisano też przypadek początkowej manifestacji SM po szczepieniu preparatem firm Pfizer/BioNTech (Havla *et al.*, 2021). Jednak ostatnio opublikowane badanie obejmujące około 500 pacjentów z SM wykazało, że wskaźnik rzutów po podaniu szczepionki Pfizer/BioNTech był zbliżony (około 2%) do wskaźnika rzutów u osób, które nie przyjęły szczepionki (Achiron *et al.*, 2021b). Dlatego, mimo wspomnianych wyżej rzadkich opisów przypadków, przeważa pogląd, że korzyści ze szczepienia przeciwko SARS-CoV-2 znacznie przewyższają potencjalne ryzyko (Havla *et al.*, 2021). Przy określaniu wskazań do szczepienia, a także przy wyborze preparatu i ustalaniu optymalnego momentu na szczepienie należy pamiętać o przestrzeganiu zasad związanych z mechanizmem i czasem działania DMT.

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

- Achiron A, Dolev M, Menascu S *et al.*: COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: what we have learnt by February 2021. *Mult Scler* 2021a; 27: 864–870.
- Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S *et al.*: Humoral immune response in multiple sclerosis patients following PfizerBNT162b2 COVID19 vaccination: up to 6 months cross-sectional study. *J Neuroimmunol* 2021b; 361: 577746.
- Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C *et al.*: Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology* 2020; 95: e1999–e2008.
- Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH: Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: a review. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102439.
- Confavreux C, Suissa S, Saddier P *et al.*: Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group: Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 319–326.
- Correale J, Fiol M, Gilmore W: The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology* 2006; 67: 652–659.
- DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA *et al.*: Vaccine Safety Datalink Research Group; National Immunization Program; Centers for Disease Control and Prevention: Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504–509.
- European Medicines Agency: Coronavirus disease (COVID-19). 2021. Available from: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19.
- Farez ME, Correale J: Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011; 68: 1267–1271.
- Farez ME, 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.

- 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.
- Gold R, Fätkenheuer G, Hartung HP et al.: Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211019598.
- Havla J, Schultz Y, Zimmermann H et al.: First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. *J Neurol* 2021; 1–4. doi: 10.1007/s00415-021-10648-w.
- Huttner A, Eperon G, Lascano AM et al.: Risk of MS relapse after yellow fever vaccination: a self-controlled case series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e726.
- Kalincik T: Multiple sclerosis relapses: epidemiology, outcomes and management. A systematic review. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 199–214.
- Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY et al.: Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1506–1513.
- Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP et al.: Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 143–151.
- Marrodan M, Alessandro L, Farez MF et al.: The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019; 25: 891–901.
- Meo SA, Bukhari IA, Akram J et al.: COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 1663–1669.
- Ministerstwo Zdrowia: Komunikat nr 14 Ministra Zdrowia w sprawie szczepień przeciw COVID-19 dawką przypominającą oraz dawką dodatkową uzupełniającą schemat podstawowy. 2021. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-nr-14-ministra-zdrowia-w-sprawie-szczepien-przeciw-covid-19-dawka-przypominajaca-oraz-dawka-dodatkowa-uzupelniajaca-schemat-podstawowy>.
- Ministerstwo Zdrowia: Komunikat nr 15 Ministra Zdrowia w sprawie szczepień przeciw COVID-19 dzieci 5–11 lat. 2021. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-nr-15-ministra-zdrowia-w-sprawie-szczepien-przeciw-covid-19-dzieci-5-11-lat>.
- Moiola L, Barcella V, Benatti S et al.: The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: a Delphi consensus statement. *Mult Scler* 2021; 27: 331–346.
- MS International Federation: MS, the coronavirus and vaccines – updated global advice. 2021. Available from: <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/>.
- Nojszewska M, Kalinowska A, Adamczyk-Sowa M et al.: COVID-19 mRNA vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna) in patients with multiple sclerosis: a statement by a working group convened by the Section of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology of the Polish Neurological Society. *Neurol Neurochir Pol* 2021; 55: 8–11.
- Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M et al.: Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: a multi-database study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41: 101982.
- Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego: Rekomendacje dotyczące Covid-19 i szczepień przeciwko wirusowi. 2021. Available from: <https://ptrs.org.pl/strona/145,rekomendacje-dotyczace-covid-19>.
- Pool V, Gordon DM, Decker M: Methodological issues with the risk of relapse study in patients with multiple sclerosis after yellow fever vaccination. *Arch Neurol* 2012; 69: 144.
- 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.
- Reyes S, Ramsay M, Ladhani S et al.: Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol* 2020; 20: 435–445.
- Rolfes L, Pawlitzki M, Pfeuffer S et al.: Fulminant MS reactivation following combined fingolimod cessation and yellow fever vaccination. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5985.
- Rosenblum HG, Hadler SC, Moullia D et al.: Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1094–1099.
- Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP et al.: Comparative effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) vaccines in preventing COVID-19 hospitalizations among adults without immunocompromising conditions – United States, March–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1337–1343.
- Sellner J, Jenkins TM, von Oertzen TJ et al.: EAN NeuroCOVID-19 Task Force: Primary prevention of COVID-19: Advocacy for vaccination from a neurological perspective. *Eur J Neurol* 2021; 28: 3226–3229.
- Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I et al.; CovaXiMS study group on behalf of the Italian Covid-19 Alliance in MS: Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021; 72: 103581.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99–111.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al.: Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–436.