

## **Preporuke o uzimanju lijekova koji modificiraju tijek bolesti kod osoba s multiplom sklerozom u uvjetima epidemije koronavirusa**

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

Klinika za neurologiju

Klinički bolnički centar Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### **1. Uvod**

Infekcija koronavirusom SARS-CoV-2 (COVID-19) predstavlja značajan javnozdravstveni problem od pojave prvih slučajeva zaraze u Republici Hrvatskoj u veljači 2020. godine. Na globalnoj razini zaraza virusom prvi puta je zabilježena u Kini u siječnju 2020. godine. Od tada virus se proširio na više od 100 zemalja te je Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. g. proglasila COVID-19 pandemijom. Virus se prenosi kapljičnim putem, a sama bolest obilježena je povišenom tjelesnom temperaturom, kašljem i otežanim disanjem. Kao ozbiljna komplikacija može se razviti upala pluća, teški akutni respiratorni sindrom i smrt.

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava. Iako sama bolest ne mijenja imunološki status oboljelih, uzimanje lijekova koji utječu na tijek bolesti (DMT- *disease modifying therapy*) može značajno utjecati na mogućnost imunološkog odgovora na virusnu infekciju. Navedeno prvenstveno ovisi o vrsti lijeka koju osoba uzima. Tako imunomodulacijski lijekovi kao što su interferon beta, glatiramer acetat i teriflunomid ne utječu značajno na sposobnost imunološkog odgovora. U tu skupinu lijekova spada i dimetilfumarat, međutim u slučaju limfopenije, što je moguća nuspojava uzimanja dimetilfumarata, odgovor može biti oslabljen. Fingolimod kao i svi drugi lijekovi iz skupine u koju on spada (siponimod, ponesimod, ozanimod) uzrokuje zadržavanje limfocita u limfnim čvorovima te s obzirom da neizbježno dovodi do smanjene razine limfocita potencijalno može uzrokovati oslabljen imunološki odgovor na virusnu infekciju. Natalizumab sprečava ulazak limfocita u središnji živčani sustav te ne utječe na sposobnost imunološkog odgovora na sistemske infekcije. S obzirom da do sada koronavirus nije pokazao neurotropne karakteristike, odnosno ne uzrokuje infekciju središnjeg živčanog sustava, primjena natalizumaba smatra se sigurnom. Imunorekonstitucijska terapija, u koju spadaju alemtuzumab i kladribin, uzrokuje depleciju T i B limfocita uz njihov postupni oporavak koji traje od nekoliko mjeseci

do nekoliko godina ovisno o lijeku i podvrsti limfocita. Zbog toga je u periodu od nekoliko mjeseci nakon primjene tih lijekova sposobnost imunološkog odgovora na virusnu infekciju snižena. Okrelizumab i ostali lijekovi iz te skupine (rituksimab, ofatumumab, ublituksimab) selektivno djeluje na B limfocite te uzrokuje njihovu dugotrajnu depleciju. Iako je za svladavanje virusne infekcije prvenstveno bitna T stanična imunost, izražena deplecija limfocita B može dovesti do slabijeg imunološkog odgovora.

## **2. Preporuke**

Potrebno je naglasiti da su ovdje navedene preporuke za liječenje DMT-om, odnosno prekid liječenja DMT-om, općenite te je za svaku osobu s MS-om potreban individualan pristup s obzirom na specifičnost oboljele osobe, dob, aktivnost bolesti, moguće komorbiditete i socijalnu anamnezu. Također, navedne preporuke ovisne su o daljnjem razvoju epidemiološke situacije u Republici Hrvatskoj koja se mijenja iz sata u sat. Prije bilo koje odluke o promjeni liječenja DMT-om nužno je konzultirati nadležnog neurologa i/ili liječnika obiteljske medicine i nikako ne treba samostalno prekinuti liječenje.

### **2.1. Preporuke za nastavak DMT-a**

Liječenje interferonom beta, glatiramer acetatom i teriflunomidom smatra se sigurnim te nije potreban prekid liječenja.

Liječenje dimetilfumaratom smatra se sigurnim ako nije prisutna značajna limfopenija. U slučaju značajne limfopenije potrebno je konzultirati nadležnog neurologa.

Liječenje natalizumabom smatra se sigurnim te se ne preporuča prekid liječenja osobito zbog rizika od reaktivacije bolesti nakon prekida liječenja.

Liječenje fingolimodom umjereno povećava rizik od infekcija, no s obzirom na rizik od reaktivacije bolesti nakon prekida liječenja ne preporuča se prekidanje uzimanja fingolimoda.

Liječenje alemtuzumabom i cladribinom, odnosno primjena slijedećeg ciklusa liječenja kod osoba koje su primile prvi ciklus, nosi povećan rizik od infekcija te se preporuča odgoda idućeg ciklusa liječenja.

Liječenje okrelizumabom nosi umjereno povećan rizik od infekcija te se savjetuje odgoda idućeg ciklusa liječenja.

## **2.2. Preporuke za početak DMT-a**

Liječenje interferonom beta, glatiramer acetatom, teriflunomidom i dimetilfumaratom smatra se sigurnim te se može započeti liječenje. Za bolesnike na terapiji dimetilfumaratom potrebno je redovito praćenje razine limfocita kako je i navedeno u uputama o lijeku.

Liječenje natalizumabom smatra se sigurnim i može se započeti.

Početak liječenja fingolimodom, alemtuzumabom, kladribinom i okrelizumabom potrebno je odgoditi do daljnjeg. Započinjanje liječenja nekim do navedenih lijekova ovisi o razvoju epidemiološke situacije.

## **2.3. Preporuke za osobe pozitivne na koronavirus**

Kod osoba kod kojih je dokazana infekcija COVID-19 potrebno je prekinuti uzimanje bilo kojeg DMT-a do oporavka, odnosno negativnog nalaza na koronavirus. Nakon što je nastupio klinički oporavak i nalazi su negativni potrebno je konzultirati nadležnog neurologa radi mogućnosti započinjanja DMT-a.

## **3. Zaključak**

Liječenje DMT-om osoba s MS-om u situaciji epidemije COVID-19 predstavlja veliki izazov iz nekoliko razloga. Kao prvo, zdravstveni sustav ne samo Republike Hrvatske, već i na globalnoj razini, se do sada nije našao u situaciji ovakve pandemije u eri liječenja MS-a DMT-om te ne postoje ranija iskustva na koja se možemo referirati. Kao drugo, epidemiološka situacija je podložna brzom promjeni te će se navedene preporuke možda mijenjati ovisno o broju zaraženih u općoj populaciji. Kao treće, nije poznato do kada će trajati povećan rizik od koronavirusa o čemu ovisi odgoda primjene određenih DMT-a. Kao četvrto, osim rizika od infekcije koronavirusom, potrebno je uzeti u obzir i rizik od neliječenja MS-a, odnosno rizik od prekida DMT-a koji mogu izazvati reaktivaciju bolesti, kao što su natalizumab i fingolimod. Zbog svega navedenog, ove preporuke predstavljaju okvir za pristup osobama s MS-om na terapiji DMT-om uz nužnost individualnog pristupa svakom oboljelom.

Osobe koje su unazad nekoliko mjeseci započele ili primile drugi ciklus liječenja alemtuzumabom ili kladribinom te osobe koje su na terapiji fingolimodom ili okrelizumabom, trebaju poduzimati osobite mjere opreza od infekcije koronavirusom. Sve osobe s MS-om, bez obzira uzimaju li DMT ili ne, trebaju voditi računa o riziku infekcije koronavirusom, ostajati kod kuće i raditi od kuće kada je to moguće, izbjegavati zatvorene prostore, voditi računa o higijeni, redovito prati ruke, izbjegavati osobe koje su pozitivne na koronavirus ili kod kojih postoji mogućnost da su zaražene. Također, povećan oprez potreban je kod osoba s MS-om koje su teško pokretne, koje su starije životne dobi te

osobe koje imaju od ranije poznate plućne bolesti s obzirom da su to osobe koje su pod većim rizikom od komplikacija infekcije COVID-19.

## Literatura

1. <https://zdravlje.gov.hr/koronavirus-i-mjere-prevencije/4952>, pristupljeno 15.3.2020. g.
2. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemija-pneumonije-povezana-s-novim-koronavirusom-kina>, pristupljeno 15.3.2020. g.
3. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2), pristupljeno 15.3.2020. g.
4. [https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN\\_Guidance\\_on\\_DMTs\\_for\\_MS\\_and\\_COVID19\\_APPROVED\\_11\\_March.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_APPROVED_11_March.pdf), pristupljeno 15.3.2020. g.