

Streszczenie webinarium pt. *MS in COVID-19 hotspots* z 23 kwietnia 2020, w którym uczestniczyli prof. Gavin Giovannoni (Barts and the London School of Medicine and Dentistry, Wielka Brytania), prof. Maria Pia Sormani (Uniwersytet w Genui, Włochy) oraz prof. Patrick Vermersch (Uniwersytet w Lille, Francja)

Przygotowała: dr hab. n. med. Alicja Kalinowska (Katedra i Klinika Neurologii, Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu)

Podczas webinarium poruszono szereg zagadnień dotyczących infekcji SARS-COV2 w kontekście stwardnienia rozsianego (SM), na podstawie aktualnie dostępnych danych na temat epidemiologii i immunologii COVID-19. Do najważniejszych wniosków należą następujące:

1. Sam fakt rozpoznania SM jako choroby autoimmunologicznej nie zwiększa ryzyka zachorowania na COVID-19, ani nie wiąże się z cięższym przebiegiem zakażenia. Aktualnie nie jesteśmy w stanie określić, czy związane jest to z faktem, iż pacjenci z SM bardziej rygorystycznie stosują się do zasad izolacji i profilaktyki zakażenia, czy też z ochronnym wpływem immunoterapii, czy też z samą immunologią SM.
2. Aktualnie nie ma danych na to, że immunoterapia SM istotnie zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, choć zależy to od indywidualnych cech immunologicznych organizmu pacjenta oraz jego odpowiedzi na leczenie, a także od kontekstu ogólnego stanu pacjenta (wiek, choroby współistniejące, poziom niepełnosprawności ruchowej). Istnieją dowody na to, że immunoterapia może być wręcz czynnikiem chroniącym pacjenta przed powikłaniami infekcji koronawirusem.
3. Stopień ciężkości infekcji COVID-19 w dużej mierze zależy od procesów immunologicznych związanych z reakcją na koronawirusa (tzw. burza cytokinowa), a niekoniecznie od zjadliwości samego wirusa. Podkreśla się m. in. ważną rolę odpowiedzi wrodzonej (makrofagi, neutrofile) oraz limfocytów T CD8+ w zwalczaniu infekcji. Najnowsze doniesienia pokazują, że bez obecności limfocytów B i przeciwciał można także zwalczyć infekcję, co obserwowano np. u pacjenta po terapii okrelizumabem

(przeciwciało monoklonalne anty-CD20), u którego nie doszło jeszcze do repopulacji¹, a także u pacjentów z uwarunkowaną genetycznie agammaglobulinemią². Zatem ważny jest indywidualny immunologiczny układ powiązań pomiędzy poszczególnymi elementami systemu odpornościowego.

4. Bezpieczeństwo poszczególnych terapii modyfikujących przebieg choroby (ang. disease modifying drugs, DMD) w SM w dobie pandemii COVID-19 nadal nie jest w pełni określone.³ W zakresie DMD – generalnie nie zaleca się niezakażonym pacjentom przerywania terapii, ale każdy przypadek rozważa się indywidualnie. Bierze się pod uwagę zarówno mechanizm działania leku, jak i czynniki dodatkowe (stan kliniczny pacjenta, jego wiek, obecność chorób współistniejących). Eksperti byli zgodni, że z punktu widzenia immunologii – w okresie pandemii nie mają istotnych obaw przy kontynuacji leczenia przy użyciu większości DMD. Ze względów epidemiologicznych (zagrożenie związane z koniecznością przybycia do szpitala na infuzję) można rozważyć odsunięcie w czasie kolejnych dawek przeciwciał monoklonalnych (okrelizumab), a także natalizumabu (z 4 na 6 tygodni). Jediną terapią, która istotnie wpływa zarówno na układ odporności wrodzonej i nabytej, jest alemtuzumab. Stąd podanie alemtuzumabu w dobie pandemii wydaje się potencjalnie najbardziej ryzykowne – należy rozważyć odroczenie w czasie kolejnej dawki, a u pacjentów *de novo* – bardzo ostrożne rozważenie konieczności tej terapii. U pacjentów ze świeżym rozpoznaniem SM wydaje się, że można bez obaw włączyć interferony beta, które z definicji mają działanie przeciwwirusowe, octan glatirameru, teryflunomid (również potencjalny efekt przeciwwirusowy), a także natalizumab, choć przy tym ostatnim można zastanawiać się

¹ Novi G, Mikulska M, Briano F, Toscanini F, Tazza F, Uccelli A, Inglese M. COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Apr 15; 42:102120. doi: 10.1016/j.msard.2020.102120

² Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, Bezzi M, Baronio B, Giacomelli M, Badolato R. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Apr 22. doi: 10.1111/pai.13263.

³ Gavin Giovannoni, Chris Hawkes, Jeannette Lechner-Scott, Michael Levy, Emmanuelle Waubant, and Julian Gold. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Apr; 39: 102073. Published online 2020 Mar 27. doi: 10.1016/j.msard.2020.102073

nad działaniami niepożądanymi w postaci potencjalnego zapalenia mózgu spowodowanego SARS-COV2 (ograniczenie nadzoru immunologicznego OUN przez natalizumab, analogicznie do PML), stąd propozycja większego odstępu między dawkami natalizumabu może być w tym kontekście korzystna. Eksperci podkreślili, że nadal rozpoczynają leczenie przy użyciu większości immunoterapii, w tym – poza wyżej wymienionymi – także fumaranem dimetylu (uwaga na możliwość limfopenii) fingolimodem (limfopenia), okrelizumabem i kladrybiną.

5. Szczegółowe informacje nt. właściwości zarejestrowanych w SM immunoterapii w kontekście pandemii COVID-19 można znaleźć w przygotowanej przez prof. Giovannoniego tabeli (zachęcam do zapoznania się, link do artykułu i tabeli: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138156/>)
6. W łagodnych rzutach eksperci zalecają odroczenie sterydoterapii. W rzutach ciężkich – sterydy najlepiej zastosować doustnie, aby pacjent nie musiał zgłaszać się do szpitala i zalecić pacjentom rygorystyczną izolację przez okres dwóch tygodni od zakończenia terapii. Należy pamiętać, że dawka doustna sterydów powinna być równoważna z dawką dożylną (sterydy doustne mają 82% biodostępności sterydów podanych dożylnie). [Komentarz: w warunkach polskich jest to trudne do realizacji, z uwagi na dostępność jedynie bardzo małych dawek metyloprednizolonu w jednej tabletkce doustnej – maksymalnie 16 mg/tabletkę. Dla odmiany, na rynku duńskim dostępne są tabletki 500-miligramowe metyloprednizolonu.]

Podczas webinarium poruszono także dodatkowe zagadnienia:

1. Włoski rejestr pacjentów z SM, którzy przechorowali COVID-19.
Informacje z tego typu rejestrów pozwolą określić dowody statystyczne na to, czy samo rozpoznanie SM, lub też stosowane w SM immunoterapie, czy też inne czynniki kliniczno-epidemiologiczne stanowią czynniki ryzyka cięższego przebiegu infekcji SARS-COV2. Dotychczasowe wnioski wynikają z obserwacji i interpretacji opisanych przypadków, ale nie stanowią dowodów rangi medycyny opartej na faktach (ang. evidence-based medicine). Do rejestru włoskiego można zarejestrować własny ośrodek SM (<https://musc-19.dibris.unige.it/>), tworząc własną bazę danych przy wykorzystaniu

już gotowej platformy. We Włoszech na platformie dziennie rejestrowanych jest 20-30 pacjentów z SM i podejrzeniem/rozpoznanie COVID-19 (dane z 23 kwietnia).

2. Możliwości systemów teleinformatycznych w zakresie monitorowania przebiegu choroby u pacjentów z SM.

Przedstawiono pozytywne doświadczenia z Wielkiej Brytanii, zachęcając do korzystania z systemów z wizualizacją, które pozwalają nawet (do pewnego stopnia) na ocenę neurologiczną i np. rozpoznanie rzutu.

3. Doświadczenia francuskie, gdzie na dzień 23 kwietnia zarejestrowano 209 przypadków pacjentów z SM podejrzanych o COVID-19 (u 112 wykonano test genetyczny z wymazu, który okazał się dodatni u 94 pacjentów). Starszy wiek, wyższy EDSS oraz obecność chorób współistniejących (zwłaszcza cukrzyca, choroby układu krążenia i oddechowego) wiązały się z większym ryzykiem hospitalizacji. Francuzi rekomendują, aby pacjenci unikali zgromadzeń publicznych, transportu publicznego, zrezygnowali z wizyt lekarskich w przychodni na rzecz teleporad. Te same rekomendacje dotyczą członków rodzin mieszkających z pacjentami chorymi na SM.