

Liječenje multiple skleroze za vrijeme COVID-19 pandemije

Treatment of Multiple Sclerosis During the COVID-19 Pandemic

MARIO HABEK

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Zagreb

SAŽETAK ____ Za liječenje relapsno-remitirajućeg oblika MS-a (RRMS) odobreno je više lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMT). Postoje dva pristupa u liječenju MS-a. Jedan pristup je kontinuirana primjena terapije (tzv. terapija održavanja), a koja se onda može optimizirati ovisno o tijeku bolesti. U terapiju održavanja spadaju interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetilfumarat, natalizumab, modulatori S1P receptora (fingolimod) te okrelizumab. Drugi noviji pristup u liječenju MS-a je imunorekonstitucijski. U imunorekonstitucijsku terapiju spadaju alemtuzumab i cladribin. Općenito se može reći kako, osim beta-interferona i glatiramer acetata, svi ostali DMT su u različitim stupnjevima povezani s rizikom od infekcije. Upravo ovaj povećani rizik od infekcija kod osoba s MS-om koje primaju različite DMT postao je vrlo aktualan uslijed pandemije COVID-19. Potrebno je naglasiti kako trenutno ne znamo jesu li osobe s MS-om izložene povećanom riziku da dobiju COVID-19 ili da razviju teški oblik COVID-19 bolesti. Također, ne postoje znanstveni dokazi o tome koji DMT koji koristimo u liječenju MS-a utječe na mogućnost zaraze ili tijekom COVID-19 infekcije. Jasno je da će svaku odluku o početku primjene DMT-a tijekom pandemije COVID-19 trebati pažljivo donijeti i ovisit će o stanju pandemije COVID-19, ne samo u određenoj zemlji, već i na specifičnom području gdje osoba živi i prima terapiju. Pri tome potrebno je voditi računa o proaktivnom pristupu liječenja MS-a, usredotočiti se na osobu s MS-om u svim fazama bolesti kako bi se posljedice bolesti svele na minimum te povećala kvaliteta života.

KLJUČNE RIJEČI: multipla skleroza, terapija koja modificira tijek bolesti, infekcije, COVID-19

SUMMARY ____ Multiple disease-modifying therapies (DMTs) have been approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). There are two approaches to treating MS. One approach is the continuous application of therapy (maintenance therapy), which can then be optimized depending on the course of the disease. Maintenance therapy includes interferon beta, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethyl fumarate, natalizumab, S1P receptor modulators (fingolimod), and ocrelizumab. Another recent approach in the treatment of MS is immune reconstitution therapy. Immune reconstitution therapy includes alemtuzumab and cladribine. In general, with the exception of beta-interferon and glatiramer acetate, all other DMTs are associated with varying degrees of risk of infection. It is this increased risk of infection in MS with various DMTs that has become very relevant in the COVID-19 pandemic. It should be emphasized that we do not currently know whether people with MS are at increased risk of catching COVID-19 or developing severe COVID-19 disease. There is also no scientific evidence that the DMTs we use to treat MS affect the possibility of infection or the course of COVID-19 infection. Clearly, any decision to initiate DMTs during the COVID-19 pandemic must be made carefully and will depend on the state of the pandemic, not only in a specific country but also in a specific area where a person lives and receives therapy. In doing so, care should be taken to take a proactive approach to MS treatment and focus on the patient at all stages of the disease, in order to minimize its aftereffects and maximize the quality of life.

KEY WORDS: multiple sclerosis, disease modifying therapy, infections, COVID-19



Multipla skleroza (MS) je kronična, imunološki posredovana demijelinizacijska bolest središnjega živčanog sustava. To je najčešća netraumatska bolest mladih odraslih osoba koja dovodi do invalidnosti. Prevalencija u Republici Hrvatskoj za 2015. godinu bila je 145 bolesnika na 100 000 stanovnika, od kojih je 2,5 puta više žena (1).

Pristupi liječenju MS-a _____

Za liječenje relapsno-remitirajućeg oblika MS-a (RRMS) odobreno je više lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMT). Općenito govoreći, prema mehanizmu djelovanja svi ovi lijekovi primarno imaju učinak na neuroinflamaciju,

što neposredno može imati učinak i na neurodegenerativnu fazu bolesti. Međutim, učinkovitost svih DMT-a na smanjenje razvoja atrofije mozga u kliničkim ispitivanjima u najboljem je slučaju umjerena (2). Za razliku od RRMS-a, za liječenje progresivnih oblika MS-a dostupni su okrelizumab za liječenje ranoga aktivnog primarno progresivnog MS-a i siponimod za liječenje ranoga aktivnog sekundarno progresivnog MS-a (3, 4).

Zbog sve većeg broja dostupnih DMT-a postupak odabira određenog lijeka kod pojedine osobe s MS-om postaje sve složeniji (5, 6). Postoje dva pristupa liječenju MS-a. Jedan pristup je kontinuirana primjena terapije (tzv.

terapija održavanja) koja se onda može optimizirati ovisno o tijeku bolesti (6). Drugi, noviji pristup liječenju MS-a je imunorekonstitucijski.

Prvi pristup liječenju MS-a tradicionalno se temelji na terapiji održavanja u kojoj bolesnik kontinuirano uzima određeni DMT, uz moguću reaktivaciju bolesti u slučaju prekida liječenja. Ovakav pristup liječenju može se odvijati na dva načina koji ovise o aktivnosti bolesti. Kod osoba s blagim oblikom MS-a, započinjemo liječenje lijekovima umjerene učinkovitosti, ali odličnoga sigurnosnog profila, a tek ako oni nisu djelotvorni, odlučujemo se za lijekove jače učinkovitosti, ali lošijega sigurnosnog profila. Za terapiju održavanja postoje podatci o dugoročnoj učinkovitosti. Primjerice, više od dva desetljeća terapijske primjene beta-interferona i glatiramer acetata smanjuje stopu konverzije u sekundarno progresivni oblik MS-a (7). S druge strane, u slučaju visoko aktivnog MS-a, kreće se s lijekom visoke učinkovitosti odmah od početka bolesti, čak i u fazi klinički izoliranog sindroma ako postoje negativni prognostički čimbenici.

Lijekove koje koristimo kao terapiju održavanja možemo podijeliti na dvije skupine: imunomodulatore i imunosupresive (tablica 1.) (8). Imunomodulatori ne dovode do promjene u cjelokupnoj aktivnosti imunološkog sustava, već kod primjene ove skupine lijekova dolazi do interakcije s dijelovima imunološkog sustava na više načina koji još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Za razliku od imunomodulatora, primjena imunosupresivne terapije može biti povezana sa značajnom limfopenijom te umanjiti imunološki odgovor na infekcije ili cijepljenje (8). U terapiju održavanja spadaju interferoni beta, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetilfumarat, natalizumab, modulatori SIP receptora (fingolimod) te okrelizumab.

Drugi noviji pristup liječenju MS-a je imunorekonstitucijski. U navedenom pristupu pulsnom imunosnom rekonstitucijom dovodimo do (prolaznog ili trajnog) resetiranja imunološkog sustava s potencijalom trajne remisije (6). Nakon primjene jednog od takvih lijekova bolesnik može biti bez ikakve terapije, dobivati dodatne cikluse istog lijeka po potrebi ili nastaviti terapiju održavanja nekim od lijekova umjerene učinkovitosti, ali odličnoga sigurnosnog profila. Za razliku od klasičnih terapija održavanja, imunorekonstitucijska terapija daje se u kratkim isprekidanim ciklusima, čime se potencijalno smanjuje rizik od kumulativnih štetnih učinaka koji su povezani s kroničnom imunosupresijom (9). U imunorekonstitucijsku terapiju spadaju alemtuzumab i kladribin.

Kako je svrha ovoga preglednog članka prikazati preporuke o liječenju MS-a u doba pandemije COVID-19, u nastavku će se prikazati općeniti rizik od infekcija vezan uz pojedini DMT, a zatim preporuke o liječenju MS-a u vremenu pandemije COVID-19.

Rizik infekcija kod primjene DMT-a u liječenju MS-a

Svaki od dva navedena pristupa liječenju MS-a ima svoje prednosti i mane; manje učinkoviti DMT ima manji rizik od nuspojava, dok učinkovitiji DMT ima veći rizik ozbiljnih nuspojava. S obzirom na to da većina DMT-a kao posljedicu ima snižen broj limfocita, navedeno je vrlo bitno u procjeni rizika od infekcija kod svakog od lijekova koje koristimo u liječenju MS-a. Ukupni broj limfocita manji od $1,1 \times 10^9/L$ povezan je s povećanim rizikom od infekcije i smrtnosti povezane s infekcijom (10). Taj se rizik progresivno povećava što je niži broj apsolutnih limfocita; osobito kada broj limfocita padne ispod $0,8 \times 10^9/L$ (> 50 % rizika) (10). Kao općenito pravilo, osobe s MS-om i brojem limfocita iznad $0,8 \times 10^9/L$ (2. stupanj prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji) mogu se odgovarajuće nositi s virusnim infekcijama pod uvjetom da nemaju druge bolesti i da su relativno mlađe životne dobi (11).

Općenito se može reći kako, osim beta-interferona i glatiramer acetata, svi ostali DMT-i su u različitim stupnjevima povezani s rizikom od infekcije. Veličina ovog rizika može se dodatno odrediti na temelju niza čimbenika koji predisponiraju pacijente za infekcije, poput starije dobi, određenih zanimanja (vrtač/zdravstvena zaštita/domovi), putovanja u endemska područja, druge bolesti koje dovode do slabljenja imunološke funkcije (jetreno/bubrežno zatajenje, rak, sistemski eritematozni lupus), kronična upotreba kortikosteroida, slaba pokretljivost koja dovodi do dekubitusa, disfunkcija mokraćnog mjehura i uporaba katetera (12).

U nastavku će biti navedeni rizici od infekcija za svaku pojedinu skupinu DMT-a.

Interferoni beta

Trenutno se u kliničkoj praksi koristi više preparata interferona beta, interferon beta 1a i.m., interferon beta 1a s.c., interferon beta 1b s.c. te pegilirani interferon beta 1a s.c. Mehanizam djelovanja interferona beta u MS-u je multifaktorijski, a među ostalim uključuje inhibiciju Th17 limfocita, obnovu broja i funkcije CD4 + CD25 + regulatornih T-stanica, indukciju apoptoze aktiviranih T stanica te smanjenje proupalnih citokina (IL-17, IL-23, IL-12) (13). Općenito, u postmarketinškom nadzoru beta-interferoni nisu povezani s povećanim rizikom od infekcija (12). Nadalje, jedno istraživanje koje je pratilo bolesnike preko 8 godina pokazalo je kako izloženost DMT-a prve linije, među kojima je značajan broj bolesnika bio na interferonima beta, nije povezano s povećanim rizikom infekcije (14).

Također, važno je naglasiti kako ovi lijekovi pripadaju obitelji interferona tipa I koji su poznati po snažnim antivirusnim svojstvima (15).

Glatiramer acetat

Glatiramer acetat svoj utjecaj ispoljuje i na urođeni i stečeni imunološki odgovor, stvarajući protuupalni milje, djelujući tako da uspostavi ravnotežu od protuupalnog (Th1) prema protuupalnom (Th2) dogovoru te ima učinak na T regulatorne i Th17 stanice (16). Čini se da *natural killers* stanice, CD4+ i CD8+ T limfociti, glavne stanice imunološkog nadzora i obrane od infekcija, nisu pod značajnim utjecajem dugoročnog liječenja glatiramer acetatom (17).

Na temelju kliničkih iskustva u posljednjih 20 i više godina, GA se smatra jednom od najsigurnijih terapija za osobe s MS-om koje imaju osnovno povećan rizik od infekcija (12).

Teriflunomid

Teriflunomid djeluje tako što blokira dihidroorotat dehidrogenazu, mitohondrijski enzim neophodan za de novo sintezu pirimidina koji je kritičan za proliferaciju brzo dijelećih aktiviranih limfocita. Ako je taj put blokiran, aktivirane T i B stanice ne mogu se dijeliti jednako učinkovito, što smanjuje njihov ulazak u središnji živčani sustav (18).

Tijekom kliničkih ispitivanja teriflunomida u liječenju MS-a nije zabilježen značajno povećan rizik od infekcija (12). Međutim, s obzirom na to da neki bolesnici mogu razviti neutropeniju i leukopeniju, sve bolesnike treba pratiti zbog povećane učestalosti infekcija u navedenoj populaciji oboljelih. Bolesnici s akutnim ili kroničnim aktivnim infekcijama ne smiju započeti liječenje teriflunomidom dok se infekcija ne sanira. U slučajevima teških infekcija koje su se pojavile tijekom liječenja teriflunomidom, liječenje je potrebno prekinuti te provesti ubrzano uklanjanje teriflunomida aktivnim ugljenom ili kolestiraminom tijekom 11 dana (19).

Dimetil fumarat

Mehanizam djelovanja dimetil fumarata u liječenju MS-a nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da djeluje aktiviranjem nuklearnog faktora (NRF2), koji sudjeluje u protuupalnom transkripcijskom putu, važnim za zaštitu neurona (20).

Glavni problem u liječenju MS-a dimetil fumaratom predstavlja razvoj limfopenije u značajnom broju oboljelih. Limfopenija III. stupnja ($< 0,5 \times 10^9/L$) razvila se u oko 5 % bolesnika u ispitivanjima faze III (21). U istraživanju koje je pratilo 1136 osobe s MS-om liječene dimetil fumaratom kroz medijan od 3,3 godine, nađeno je kako 61 % ispitanika ima normalan broj limfocita, 9 % je razvilo I. stupanj (iznad $0,8 \times 10^9/L$ do donje granice normale), 21 % stupanj II ($0,5 \times 10^9/L - 0,8 \times 10^9/L$), 7 % stupanj III ($0,2 \times 10^9/L - 0,5 \times 10^9/L$), te < 1 % stupanj IV limfopenije ($< 0,2 \times 10^9/L$). U ovoj analizi, limfopenija nije bila povezana sa značajno povećanim rizikom od infekcija (uključujući oportunističke infekcije),

a samo 3 % ispitanika doživjelo je ozbiljnu infekciju. Prema navedenima istraživanjima čini se da rizik od infekcije nije povezan sa stupnjem 3 % (stupanj 0), 6 % (stupanj I), 4 % (stupanj II) i 3 % (stupanj III i IV) (22).

Trenutne preporuke su da se zaustavi liječenje dimetil fumaratom u bolesnika s limfopenijom ispod $0,5 \times 10^9/L$ duže od 6 mjeseci zbog povećanog rizika od PML-a (progresivne multifokalne leukoencefalopatije) (23).

Natalizumab

Natalizumab je humanizirano monoklonsko antitijelo koje se veže na $\alpha 4\beta 1$ -integrin (vrlo kasni antigen 4 /VLA-4/), adhezijsku molekulu koja se nalazi na površini leukocita (osim neutrofila). Interakcija između $\alpha 4\beta 1$ -integrina na površini limfocita i vaskularne adhezijske molekule 1 (VCAM-1) na endotelnim stanicama nužna je za migraciju bijelih stanica kroz krvno-moždanu barijeru (24).

Budući da natalizumab smanjuje pristup bijelih krvnih stanica mozgu, on može oslabiti imunološki nadzor infektivnih uzročnika unutar središnjega živčanog sustava. Liječenje natalizumabom značajno smanjuje omjer CD4/CD8 limfocita u serumu i likvoru, što rezultira oštećenjem imunološkog nadzora CNS-a (25). Upravo je navedena činjenica uzrok najčešće infekcije koja je vezana uz liječenje MS-a natalizumabom, progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML), koja je uzrokovana reaktivacijom JC virusa (26).

Međutim, u literaturi se opisuju i druge infekcije kao posljedica ovih promjena, kao što su VZV meningovaskulitis, VZV vaskulitis središnjega živčanog sustava, akutni VZV-mijelitis i HSV-encefalitis (12).

Modulatori S1P receptora

U modulatore sfingosin 1-fosfat (S1P) receptora spadaju 4 lijeka koje koristimo u liječenju MS-a: fingolimod, siponimod, ozanimod i ponesimod. S1P je bioaktivni sfingolipid koji regulira razne fiziološke procese, uključujući recirkulaciju limfocita i rad srca. Većina učinaka S1P posredovana je putem pet podtipova receptora koji se nazivaju S1P₁₋₅. Fingolimod djeluje na S1P_{1,3,4,5}, siponimod i ozanimod na S1P_{1,5}, a ponesimod na S1P₁ receptore.

Mehanizam djelovanja svih ovih lijekova je sprječavanje izlaska specifičnih podskupina limfocita iz limfoidnog tkiva, što rezultira perifernom limfopenijom. Time je ograničen broj perifernih limfocita na raspolaganju da pređu krvno-moždanu barijeru i infiltriraju središnji živčani sustav. Važno je razumjeti da broj perifernih limfocita odražava samo 2 % ukupnih limfocita u tijelu te da je limfopenija koja nastaje liječenjem ovim lijekovima rezultat preraspodjele limfocita, a ne njihova uništenja. Također, ovi lijekovi prolaze krvno-moždanu barijeru te potencijalno imaju i centralno djelovanje (27).

TABLICA 1. Preporuke primjene različitih DMT-a za vrijeme pandemije COVID-19

Lijek – generički naziv	Lijek – tvorničko ime	Vrsta liječenja / imunosupresija	Osnovni rizik od infekcija	Sigurnost početka liječenja za vrijeme COVID-19 pandemije	Nastavak liječenja za vrijeme COVID-19 pandemije	U slučaju COVID-19 infekcije
interferon beta	Betaferon, Avonex, Rebif, Plegridy	terapija održavanja / NE	nema povećanog rizika od infekcija	DA	nastaviti	nastaviti
glatiramer acetat	Copaxone, Remurel	terapija održavanja / NE	nema povećanog rizika od infekcija	DA	nastaviti	nastaviti
teriflunomid	Aubagio	terapija održavanja / moguća	provjera statusa tuberkuloze, HBV-a, HCV-a i HIV-a kod rizičnih bolesnika	DA	nastaviti	nastaviti
dimetilfumarat	Tecfidera	terapija održavanja / DA	PML u slučaju limfopenije	vjerojatna	nastaviti / prekinuti liječenje u slučaju limfopenije	nastaviti
natalizumab	Tysabri	terapija održavanja / DA	PML, provjera JCV statusa	DA	nastaviti	preskočiti 1 dozu ovisno o vremenu primjene sljedeće doze
modulatori s1p receptora (fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod)	Gilenya, Mayzent	terapija održavanja / DA	provjera statusa tuberkuloze, VZV-a, HBV-a, HCV-a i HIV-a te PML-a kod rizičnih bolesnika	NE	nastaviti	prekinuti liječenje za vrijeme infekcije
anti-cd20 (ocrelizumab, rituksimab, ofatumumab, ublituksimab)	Ocrevus	terapija održavanja / DA	provjera statusa tuberkuloze, VZV-a, HBV-a, HCV-a i HIV-a	NE	odgoditi primjenu sljedeće doze	odgoditi primjenu sljedeće doze
kladribin	Mavenclad	imunorekonstitucijska terapija / DA	provjera statusa tuberkuloze, VZV-a, HBV-a, HCV-a i HIV-a	NE	odgoditi primjenu sljedeće doze	odgoditi primjenu sljedeće doze
alemtuzumab	Lemtrada	imunorekonstitucijska terapija / DA	provjera statusa tuberkuloze, VZV-a, HBV-a, HCV-a i HIV-a	NE	odgoditi primjenu sljedeće doze	odgoditi primjenu sljedeće doze

Prilagođeno prema ref. 41.

Prvi lijek iz ove skupine koji je odobren za liječenje RRMS-a je fingolimod. U kliničkim ispitivanjima, osim blago povećane stope infekcija donjih dišnih putova i infekcije herpes virusom, ukupna učestalost infekcija nije se značajno razlikovala između bolesnika koji su uzimali fingolimod i placebo (28, 29). Međutim, s višegodišnjim iskustvom opisani su slučajevi histoplazmoze, kriptokoknog meningitisa, reaktivacije hepatitisa C i PML-a (12). Zbog

navedenog, trenutne su preporuke da je potrebno prekinuti liječenje fingolimodom ako broj limfocita padne ispod $< 0,2 \times 10^9/L$.

Što se tiče siponimoda, u kliničkim ispitivanjima učestalost infekcija je bila slična u obje skupine liječenja (siponimod naspram placebo), osim reaktivacije herpes zoster koja se češće javljala kod siponimoda (2 %) te je prijavljen jedan slučaj herpes zoster meningitisa u siponimod

skupini (4). S obzirom na slične mehanizme djelovanja siponimoda i fingolimoda, može se predvidjeti da će rizik od teških infekcija poput PML-a biti usporedivi (30). Sličan sigurnosni profil što se tiče infekcija imaju ozanimod i ponosimod (31).

B-stanična terapija

U B-staničnu terapiju koja se trenutno koristi u liječenju MS-a spadaju rituksimab (kimerično IgG1 CD20 monoklonalno protutijelo), okrelizumab (humanizirano IgG1 CD20 monoklonalno protutijelo), ofatumumab (potpuno humanizirano IgG1 CD20 monoklonalno protutijelo sljedeće generacije) i ublituksimab (kimerično CD20 monoklonalno protutijelo sljedeće generacije) (32). Od svih ovih lijekova, jedino je okrelizumab odobren za liječenje relapsnog i primarno progresivnog MS-a, rituksimab se koristi nelicencirano (*off label*), dok su ofatumumab i ublituksimab još u fazi kliničkih ispitivanja.

S obzirom na kratko vrijeme okrelizumaba na tržištu, podaci o riziku od infekcija povezanih s njegovom uporabom trenutno su ograničeni i pretežno potječu iz tri klinička ispitivanja MS-a i iz bogatog iskustva rituksimabom koji je odobren 1997. godine te se koristi u liječenju nekoliko limfoproliferativnih i autoimunih bolesti.

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s RRMS-om infekcije gornjih dišnih putova te infekcije herpes virusom bile su učestalije u skupini bolesnika liječenih okrelizumabom nasuprot onima koji su liječeni interferonom beta-1a (33). U kliničkim ispitivanjima s primarno progresivnim MS-om infekcije gornjih dišnih putova su također bile češće u bolesnika liječenih okrelizumabom. Jedan bolesnik je umro od upale pluća, a jedan od aspiracijske pneumonije. Infekcije herpes virusom su isto tako bile učestalije u skupini bolesnika liječenih okrelizumabom, što se posebno odnosilo na oralni herpes (3).

U posljednje vrijeme sve se veća pažnja posvećuje važnosti hipogamaglobulinemije, osobito manjka IgG (definiran kao $IgG < 7 \text{ g/L}$), koja se razvija kao posljedica dugotrajnog liječenja B staničnom terapijom, imajući u vidu zabrinutost zbog povećanog rizika od ozbiljnih infekcija (34). IgM hipogamaglobulinemija, iako učestalija, manje je klinički značajna od IgG hipogamaglobulinemije (35). Posebno zabrinjavajuće je da je značajan udio bolesnika sa spektrom bolesti optičkog neuromijelitisa, koji je također demijelinizacijska bolest SŽS-a, a koji se liječe rituksimabom i mogu razviti ozbiljne infekcije, posebice infekcije gornjih dišnih putova. Pod rizikom su osobito osobe starije životne dobi, s visokim stupnjem onesposobljenosti, trajno niskim razinama IgG-a više od 6 mjeseci, koji istodobno imaju leukopeniju te kroničnu kardiovaskularnu ili plućnu bolest (32).

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizirano anti-CD52 monoklonalno protutijelo koje uzrokuje dugotrajnu depleciju limfocita B i T. Deplecija CD4 limfocita u prosjeku traje 61 mjesec, a CD8 limfocita u prosjeku 30 mjeseci (36). Budući da je alemtuzumab potentan imunosupresiv, ovaj lijek povezan je s visokim rizikom od infekcija i zahtijeva opsežno i budno praćenje. Ukupna stopa infekcija u kliničkim ispitivanjima bila je 73 % u skupini s alemtuzumabom i 51 % u skupini s interferonom beta-1a, s 3 % ozbiljnih infekcija u skupini s alemtuzumabom i 1 % u skupini s interferonom. Čak 16 % bolesnika koji su primali alemtuzumab razvili su HSV infekcije (3 % interferon beta-1a) (37, 38). Slučajevi tuberkuloze, listerijalnog meningitisa i gljivičnih infekcija su također opisani kod bolesnika liječenih alemtuzumabom (12).

Zbog svega navedenog kod bolesnika kod kojih se razmatra liječenje alemtuzumabom potrebno je provesti edukaciju o riziku infekcija, osobito gljivičnih infekcija i infekcija listerijom, učiniti probir na hepatitis B i C te učiniti testiranje na HPV prije početka liječenja i zatim jednom godišnje. HIV je apsolutna kontraindikacija za upotrebu alemtuzumaba. Kod bolesnika koji su liječeni alemtuzumabom potrebno je ozbiljno shvatiti svaku infekciju te ovisno o simptomatologiji učiniti odgovarajuću obradu.

Kladribin

Kladribin (2-klorodeoksiadenozin) je sintetički analog purinskih nukleozida i drugi je lijek koji spada u skupinu imunorekonstitucijske terapije MS-a. Nakon njegove primjene dolazi do gotovo potpunog smanjenja B stanica unutar nekoliko tjedana nakon njegove primjene, uz oporavak do normalnih vrijednosti oko 12 mjeseci nakon primjene lijeka (39). Također, dolazi i do postupnijeg, ali nepotpunog smanjenja CD4 i CD8 limfocita. CD4 limfociti se oporavljaju do normalnih vrijednosti unutar 18 mjeseci, dok CD8 limfociti nikada ne padaju ispod normalnih vrijednosti (8).

Kao jedna od najčešćih nuspojava kladribina javlja se limfopenija, što može biti povezano s reaktivacijom herpesa zosteria ili tuberkuloze, posebno u bolesnika s limfopenijom gradusa III ili IV. Zbog navedenog, prije početka liječenja kladribinom obavezan je probir na tuberkulozu. Ozbiljne infekcije su bile rijetke u kliničkim ispitivanjima (2,3 % u usporedbi s 1,6 % u placebo skupini) (40).

Zaključno se može reći da, osim interferona-beta i glatiramer acetata, svi drugi DMT-i koji se koriste u liječenju multiple skleroze imaju povećan rizik obolijevanja od izvanbolničkih ili oportunističkih infekcija (12). Neurolozi i oboljeli moraju biti svjesni rizika specifičnih infekcija i obveze monitoringa za svaki pojedini DMT. Posebice je potrebno

pažljivo procijeniti rizik od infekcije u odnosu na koristi od svakog DMT-a na početku liječenja, ali i tijekom praćenja i produžavanja liječenja.

Liječenje MS-a i rizik od COVID-19

Upravo ovaj povećani rizik od infekcija kod osoba s MS-om koje primaju različite DMT postao je vrlo aktualan uslijed pandemije COVID-19. Infekcija novim koronavirusom SARS-CoV-2 predstavlja značajan javnozdravstveni problem od pojave prvih slučajeva zaraze u Republici Hrvatskoj u veljači 2020. godine. Osim respiratornih simptoma sve je više dokaza kako su teži oblici COVID-19 povezani s neurološkim simptomima u čak 36,4 % slučajeva, najčešće akutnim moždanim udarom i poremećajem svijesti.

Prvenstveno je potrebno naglasiti kako trenutno ne znamo jesu li osobe s MS-om izložene povećanom riziku da dobiju COVID-19 ili da razviju teški oblik COVID-19 bolesti. Također, ne postoje znanstveni dokazi o tome kako DMT koji koristimo u liječenju MS-a utječe na mogućnost zaraze ili tijekom COVID-19 infekcije. Međutim, iako kratkoročne modifikacije u liječenju (npr. odgađanje predviđene doze okrelizumaba) vjerojatno neće imati posljedice na tijek bolesti, problem predstavljaju bolesnici s visokoaktivnim MS-om na srednje ili duže razdoblje. Čak i ako poduzete javnozdravstvene mjere ublaže vrhunac, ali produže rep epidemije, problem infekcije SARS-CoV-2 virusom može biti u populaciji mjesecima, a potencijalno i godinama.

Važno je razmotriti potencijalni rizik obolijevanja i moguće smrtnosti za svaku pojedinu osobu s MS-om koja može biti zaražena SARS-CoV-2 i razviti COVID-19. Na navedeni rizik može utjecati više čimbenika: 1. vrsta DMT-a i njegov utjecaj na imunološki sustav; 2. pušenje; 3. pokretljivost bolesnika (manja pokretljivost povećava rizik, osobito ako je osoba u invalidskim kolicima); 4. dob (povećavanje dobi povećava rizik); 5. tjelesna masa; 6. plućni komorbiditeti koji predstavljaju jedan od najčešćih komorbiditeta u osoba

s MS-om; 7. ostali komorbiditeti (hipertenzija, šećerna bolest itd.) (41, 42). Ne treba zaboraviti kako učestali posjeti bolnici ili zdravstvenoj ustanovi radi laboratorijskog ili MR testiranja, te primjene infuzija, također predstavljaju povećan rizik izloženosti. U kontekstu ovih čimbenika, zdravstveni radnici trebaju odvagati potencijalne rizike izloženosti SARS-CoV-2 i rizika od pogoršanja MS-a te modificirati primjenu DMT-a u skladu s navedenim. Primjer preporuka primjene različitih DMT-a za vrijeme pandemije COVID-19 prikazan je u tablici 1. Potrebno je naglasiti kako se skrb o osobama s MS-om djelomično u vrijeme pandemije može obavljati telemedicinom ili telefonom (41).

Potrebno je naglasiti kako postoji hipoteza kako umjerena imunosupresija može spriječiti teške komplikacije povezane s infekcijom COVID-19, kao što je akutni respiratorni distres sindrom koji je uzrokovan pretjeranim imunološkim odgovorom na virus (43). Zbog toga se u svijetu provodi nekoliko kliničkih ispitivanja u kojima se koriste imunosupresivi kako bi se pokušao ublažiti imunološki odgovor na virus. Zanimljivo je da se fingolimod ispituje kao lijek za akutni respiratorni distres sindrom povezan s COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04280588), dok se interferon beta također testira kod oboljelih od COVID-19 na temelju njegovih antivirusnih svojstava (ClinicalTrials.gov identifikator: NCT04276688).

Zaključak

Svaku odluku o početku primjene DMT-a tijekom pandemije COVID-19 treba pažljivo donijeti i ta odluka ovisit će o stanju pandemije COVID-19, ne samo u određenoj zemlji, već i na specifičnom području gdje osoba živi i prima terapiju. Pri tome potrebno je voditi računa o proaktivnom pristupu liječenja MS-a, usredotočiti se na osobu s multiplom sklerozom u svim fazama bolesti kako bi se posljedice bolesti svele na minimum te povećala kvaliteta života (44).

LITERATURA

- Benjak T, Štefančić V, Draušnik Ž i sur. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J* 2018;59:65–70. DOI:10.3325/cmj.2018.59.65.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391:1622–36. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L i sur. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376: 209–20. DOI:10.1056/NEJMoa1606468
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC i sur. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391:1263–73. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30475-6
- Habek M. New approach to the treatment of multiple sclerosis. *Medicus* 2019;28:33–39.
- Wiendl H. Cladribine – an oldnew comer for pulsed immune reconstitution in MS. *Nat Rev Neurol* 2017;13:573–4. DOI:10.1038/nrneurol.2017.119.
- University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BA, Gourraud PA i sur. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016;80:499–510. DOI:10.1002/ana.24747.
- AlSharoqi IA, Aljumah M, Bohlega S i sur. Immune Reconstitution Therapy or Continuous Immunosuppression for the Management of Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients? A Narrative Review *Neurol Ther* 2020;9:55–66. DOI:10.1007/s40120-020-00187-3.
- Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, Bar-Or A, Wiendl H. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2020;16:56–62. DOI: 10.1038/s41582-019-0268-z.
- Warny M, Helby J, Nordestgaard BG, Birgens H, Bojesen SE. Lymphopenia and risk of infection and infection-related death in 98,344 individuals from a prospective Danish population-based study. *PLoS Med* 2018;15, e1002685. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002685.
- Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC i sur. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016;12:217–33. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.21.
- Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:88. DOI: 10.1007/s11910-017-0800-8.
- Kieseier BC. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;25:491–502. DOI: 10.2165/11591110-000000000-00000.
- Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E i sur. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1050–56. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317493.
- McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, Wack A, O'Garra A. Type I interferons in infectious disease. *Nat Rev Immunol* 2015;15:87–103. DOI: 10.1038/nri3787.
- Aharoni R. The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev* 2013;12:543–53. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.09.005.
- Spadaro M, Montarolo F, Perga S i sur. Biological activity of glatiramer acetate on Treg and anti-inflammatory monocytes persists for more than 10 years in responder multiple sclerosis patients. *Clin Immunol* 2017;181:83–8. DOI: 10.1016/j.clim.2017.06.006.
- Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014;74:659–74. DOI: 10.1007/s40265-014-0212-x.
- Aubagio. European Medicines Agency. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aubagio>. Datum pristupa: 20. 4.2020.
- Yadav SK, Soin D, Ito K, Dhib-Jalbut S. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med (Berl)* 2019;97:463–72. DOI: 10.1007/s00109-019-01761-5.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT i sur. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328.
- Fox RJ, Chan A, Gold R i sur. Characterizing absolute lymphocyte count profiles in dimethyl fumarate-treated patients with MS: Patient management considerations. *Neurol Clin Pract* 2016;6:220–9. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000238.
- Tecfidera. European Medicines Agency. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecfidera>. Datum pristupa: 20.04.2020.
- Shirani A, Stüve O. Natalizumab for Multiple Sclerosis: A Case in Point for the Impact of Translational Neuroimmunology. *J Immunol* 2017;198:1381–6. DOI: 10.4049/jimmunol.1601358.
- Carotenuto A, Scalia G, Ausiello F i sur. CD4/CD8 ratio during natalizumab treatment in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2017;309:47–50. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.05.006.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C i sur. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1107829.
- Bordet R, Camu W, De Seze J, Laplaud DA, Ouallet JC, Thouvenot E. Mechanism of action of s1p receptor modulators in multiple sclerosis: The double requirement. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176:100–112. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.02.007.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G i sur. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15. DOI: 10.1056/NEJMoa0907839.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P i sur. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401. DOI: 10.1056/NEJMoa0909494.

30. Goodman AD, Anadani N, Gerwitz L. Siponimod in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:1051-7. DOI: 10.1080/13543784.2019.1676725,
31. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2020;19:336-47. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30391-6
32. Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:829-843.
33. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G i sur. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277
34. Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P i sur. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e498. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000498.
35. Kado R, Sanders G, McCune WJ. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:228-33. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000377.
36. Coles A, Deans J, Compston A. Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:270-4. DOI: 10.1016/j.clineuro.2004.02.013.
37. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA i sur. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;359:1786-801. DOI: 10.1056/NEJMoa0802670.
38. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL i sur. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61769-3.
39. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011;34:28-35. DOI: 10.1097/WNF.0b013e318204cd90.
40. AlJumah M, Alkhawajah MM, Qureshi S i sur. Cladribine Tablets and Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Pragmatic, Narrative Review of What Physicians Need to Know. *Neurol Ther* 2020;9:11-23. DOI:10.1007/s40120-020-00177-5
41. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Golda J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39:102073. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102073.
42. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: Past, present and future. *Clin Invest Med* 2019;42:E5-E12. DOI: 10.25011/cim.v42i1.32383.
43. Ramanathan K, Antognini D, Combes A i sur. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020;S2213-2600(20)30121-1. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30121-1.
44. Bogosian A, Morgan M, Bishop FL, Day F, Moss-Morris R. Adjustment modes in the trajectory of progressive multiple sclerosis: a qualitative study and conceptual model. *Psychol Health* 2017;32:343-60. DOI: 10.1080/08870446.2016.1268691.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Mario Habek, dr. med.,
specijalist neurolog
Klinika za neurologiju, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: mario.habek@mef.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. travnja 2020./April 23, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

25. lipnja 2020./June 25, 2020

