

## **Postępowanie z pacjentami chorymi na stwardnienie rozsiane w czasie pandemii COVID-19**

**Dr hab.n.med. Mariola Świderek-Matysiak**

**Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

### **1. Co wiemy o epidemiologii i przebiegu klinicznym COVID-19?**

**Marco Salvetti, Włochy**

**Tony Cunningham, Australia**

Pandemia zakaźnej choroby COVID-19 związana jest z rozprzestrzenianiem się wirusa SARS-COV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) w skali całego świata. W modelach rozwoju epidemii kluczowym czynnikiem jest współczynnik określający liczbę nowych infekcji pochodzących od jednego zainfekowanego, zwany współczynnikiem reprodukcji i oznaczanym przez  $R_0$ . Obecnie dla COVID-19 współczynnik  $R_0=2.5-2.9$ , wartość  $R_0 \geq 1$  oznacza dalsze rozprzestrzenianie się wirusa (1). Profesor Salvetti zwrócił uwagę na znaczenie nefarmakologicznych działań istotnie wpływających na transmisję wirusa: powszechne testowanie populacji, izolowanie osób z kontaktu z chorymi, skuteczną kwarantannę i stosowanie społecznego dystansu. Prognozy dotyczące dalszego przebiegu pandemii oparte są na modelach statystycznych, które przewidują zarówno stopniowe wygaszanie, jak i możliwy nawracający charakter epidemii/sezonowość. Autor podsumował, że aktualnie nie mamy wystarczającej wiedzy, aby w sposób pewny prognozować przyszłość.

Wirus SARS-CoV-2 należy do grupy koronawirusów, jest to siódmy znany chorobotwórczy dla ludzi gatunek z tej grupy wirusów (2). Schorzenia o poważnym przebiegu klinicznym powodują wirusy SARS-COV, MERS-COV i SADS-COV. Infekcja może przebiegać bezobjawowo lub z łagodnymi objawami, a pierwotną drogą zakażenia jest najczęściej układ oddechowy/droga kropelkowa. Liczne mutacje w genomie RNA wirusów sprzyjają możliwości infekowania kolejnych gatunków i adaptowania się do życia w nich.

Średni wiek pacjenta chorującego na COVID-19 to 50 lat, w 25% infekcja ma ciężki przebieg, średnio 10% pacjentów wymaga sztucznej wentylacji, obecnie wskaźnik śmiertelności to 2.3% (3). Podstawowe objawy kliniczne COVID-19 to gorączka (83-98% pacjentów), suchy kaszel (76-82% pacjentów) i bóle mięśniowe (11-44% pacjentów). W

badaniach laboratoryjnych u 70% pacjentów obserwuje się limfopenię, u 58% pacjentów wydłużony czas protrombinowy. Istotne znaczenie w diagnostyce COVID-19 ma RTG i TK klatki piersiowej. Choroba przebiega w trzech fazach: wczesna faza infekcji i faza z zajęciem układu oddechowego, obie są zależne od wirerii wirusa oraz trzecia faza nadmiernej odpowiedzi zapalnej gospodarza z produkcją prozapalnych cytokin zwana „burzą cytokinową”.

W kolejnym wykładzie Profesor Cunnigham analizował problem transmisji wirusa w populacji, możliwości terapii i cele na przyszłość. Z uwagi na to, że 5-20% zakażeń SARS-Cov-2 przebiega asymptotycznie, a przenoszenie wirusa drogą kropelkową w postaci aerozolu sięga dystansu nawet 5 metrów, noszenie maseczek chirurgicznych w populacji ogólnej jest bardzo ważnym elementem kontroli pandemii (4). Zdecydowanie większa śmiertelność w przebiegu COVID-19 dotyczy pacjentów z chorobami współistniejącymi: chorobami układu krążenia, cukrzycą, przewlekłymi chorobami płuc, chorobami nowotworowymi i u pacjentów immunoniekompetentnych. Dotychczas nie ma leku zarejestrowanego do leczenia COVID-19. Scenariusze na przyszłość obejmują sytuację bez dostępnej szczepionki, wówczas możliwe są kolejne fale epidemii i stopniowe uodpornianie się populacji. Jeśli nie będziemy dysponować skutecznym lekiem antywirusowym, zaangażowanie służby zdrowia będzie koncentrować się wokół poprawy intensywnej opieki i sztucznej wentylacji pacjentów. Poszerzająca się wiedza na temat COVID-19 powinna również przynieść wiedzę na temat prognozy przebiegu choroby u poszczególnych pacjentów.

## **2. Leczenie stwardnienia rozsianego i pandemia COVID-19.**

**Tomas Kalincik, Australia**

**Eva Havrdova, Czechy**

Choroba COVID-19 związana jest z nasileniem humoralnej odpowiedzi prozapalnej, również zmienia się odpowiedź komórkowa w linii limfocytów B i T. W przypadku terapii stosowanych w stwardnieniu rozsianym (*sclerosis multiplex*; SM), o różnych mechanizmach działania na układ immunologiczny, autorzy prezentacji analizowali zarówno wpływ terapii na podatność na zakażenia SARS-Cov-2, jak i na przebieg COVID-19 (5). Stosowanym terapiom przypisano rekomendacje na podstawie analizy ryzyka/korzyści dla pacjenta:

1. Terapie związane z niskim ryzykiem-przerwanie terapii i opóźnienie włączenia leczenia nie jest rekomendowane: octan glatirameru, interferony, fumaran dimetylu, teryflunomid

2. Terapie związane z umiarkowanym ryzykiem - wymagają ostrożności, indywidualnej oceny ryzyka/korzyści, analizy ryzyka nasilenia objawów stwardnienia rozsianego po odstawieniu leku:

- fingolimod - przerwanie terapii i opóźnienie włączenia nie jest rekomendowane, indywidualna ocena ryzyka/korzyści

- natalizumab - rekomendowane wydłużenie czasu między podaniami leku

- okrelizumab - indywidualna ocena ryzyka/korzyści przy włączaniu terapii, rekomendacja opóźnienia podania kolejnych dawek w przypadku pacjentów w trakcie terapii

- kladrybina – włączenie leku powinno być odłożone w czasie, podanie kolejnej dawki związane z indywidualną oceną ryzyka/korzyści

3. Terapie związane z wysokim ryzykiem - nie jest rekomendowane włączanie terapii, podanie kolejnych dawek wymaga bardzo dużej ostrożności: alemtuzumab, mitoxantron, HSCT (*hematopoietic stem cells transplantation*)

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym wymagają w trakcie pandemii COVID-19 ścisłego monitorowania, powinni ściśle stosować się do wszystkich rekomendacji zwłaszcza dotyczących podróżowania, kontaktów społecznych, a także ograniczać kontakty ze służbą zdrowia.

### **3. Organizacja opieki nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym.**

**Anneke van der Walt, Australia**

**Liesbet M Peeters, Belgia**

Zalecenie ograniczenia przebywania w placówkach służby zdrowia rozpowszechniło wizyty telemedyczne, które są korzystną opcją dla pacjentów stabilnych, kontynuujących terapię. Pacjenci rozpoczynający terapię, z rzutami choroby powinni być ocenieni w klasycznym badaniu neurologicznym. W przypadku pacjentów leczonych cyklicznymi wlewami leków podejmuje się próby wydłużania odstępu między wlewami, skracania czasu wlewu czy umożliwiania podawania terapii np. w warunkach domowych. Profesor van der Walt przedstawiała wyniki badań na małych grupach pacjentów leczonych natalizumabem i okrelizumabem, którym skrócono czas podania wlewu bez wpływu na częstość niepożądanych objawów związanych z wlewem, również bezpieczne było podanie 37 pacjentom natalizumabu w domu. Takie działania wymagają jednak dużej ostrożności i przekonania o beneficie dla pacjenta takich rozwiązań. Podobnie monitorowanie terapii wymaga indywidualnego podejścia

– w przypadku pacjentów stabilnych klinicznie i radiologicznie (we wcześniejszym badaniu rezonansu magnetycznego (RM) - można odłożyć w czasie kolejne badanie kontrolne RM  
- badania RM powinny być wykonane planowo u pacjentów z dużą aktywnością choroby i jako ocena bezpieczeństwa np. w trakcie terapii natalizumabem.

Badania laboratoryjne zalecane jako monitorowanie bezpieczeństwa leczenia powinny być wykonywane. Elastyczne podejście do rekomendacji nie powinno być kosztem bezpieczeństwa. Jednak aktualna sytuacja epidemiczna daje podstawy do zmiany podejścia do systemowej opieki nad pacjentem leczonym z powodu SM i odejścia od szpitalnego modelu opieki.

Uczestnicy webinarium podkreślali potrzebę gromadzenia danych na temat zachorowań na COVID-19 u pacjentów z SM, których analiza pomoże uaktualniać i precyzować rekomendacje dla pacjentów i lekarzy.

#### Referencje:

1. New coronavirus outbreak: Framing questions for pandemic prevention.

Layne SP, et al. *Sci Transl Med.* 2020. PMID: 32161107

2. A Novel Coronavirus From Patients With Pneumonia in China, 2019.

Na Zhu, et al. *NEJM* 2020 20;382(8):727-733

3. 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians.

Del Rio C, Malani PN. *JAMA.* 2020 PMID: 32022836

4. Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era.

Klompas M, et al. *NEJM* 2020 382(21):e63

5. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies.

Giovannoni G, et al. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr;39:102073