



# Preporuke o primjeni lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i provođenju cijepljenja u osoba s multiplom sklerozom u uvjetima pandemije COVID 19

---

Ivan Adamec, Tereza Gabelić, Barbara Barun, Ivana Zadro, Mario Habek

Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

---

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

HRVATSKO NEUROLOŠKO DRUŠTVO

HRVATSKO DRUŠTVO ZA EEG I KLINIČKU NEUROFIZIOLOGIJU

Preporuke o uzimanju lijekova koji modificiraju tijek bolesti i provođenju cijepljenja u osoba s multiplom sklerozom u uvjetima epidemije koronavirusa realizirane su kao prilog časopisa Medix br. 144/145, listopad/studenj 2020.

**Medix** *Specijalizirani  
medicinski  
dvomjesečnik*

---

# **Preporuke o primjeni lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i provođenju cijepljenja u osoba s multiplom sklerozom u uvjetima pandemije COVID 19**

## **1. Uvod**

Prvi slučajevi zaraze koronavirusom SARS-CoV-2 (COVID-19) u Republici Hrvatskoj zabilježeni su u veljači 2020. godine, a od tada do 2. listopada 2020. godine zabilježeno je više od 17.000 slučajeva zaraze. Dio zaraženih čine i osobe s multiplom sklerozom (MS). Lijekovi koji utječu na tijek bolesti (DMT – *disease modifying therapy*) u MS-u mogu imati utjecaj i na mogućnost imunskog odgovora na virusnu infekciju. S obzirom na navedeno, inicijalne preporuke izdane u ožujku 2020. godine upozoravale su na pojedine lijekove koji imaju immunosupresivni učinak te je savjetovana odgoda njihove primjene. Od tada je objavljen velik broj znanstvenih radova o utjecaju DMT-a na rizik za zarazu COVID-om 19 i težinu kliničke slike te rezultati tih istraživanja upućuju na to da je općenito primjena DMT-a sigurna. Naravno, razina sigurnosti ovisi o pojedinom lijeku i njegovu načinu djelovanja. U bolesnika liječenih I. linijom terapije ne očekujemo težu kliničku sliku u slučaju zaraze COVID-om 19 za razliku od onih bolesnika koji su liječeni immunosupresivnom terapijom i koji zahtijevaju češće kontrole. Immunorekonstitucijska terapija povećava rizik za infekciju nakon samoga davanja lijeka, dok (ne)selektivna immunosupresija povećava rizik za infekciju s trajanjem liječenja. Međutim, s obzirom na to da broj zaraženih COVID-om 19 na globalnoj razini i dalje raste, nije moguće procijeniti mogući kraj pandemije. Zbog toga je potrebno aktivno liječiti MS te primijeniti sve DMT-e u liječenju osoba s MS-om na uobičajeni način uz pridržavanje epidemioloških mjera. Pri primjeni određenih lijekova, kao što su alemtuzumab i kladribin, te mjere su osobito važne i potrebno ih se strogo pridržavati. Navedene mjere poglavito se sastoje od socijalnoga distanciranja, nošenja zaštitnih maski i redovitoga pranja ruku. Ako je to moguće, potrebno je osigurati rad od kuće.

Sprječavanje zaraze respiratornim virusima pogotovo je bitno tijekom jesenskih i zimskih mjeseci kad se, uz daljnje slučajeve zaraze COVID-om 19, očekuje i sezonski val zaraze virusom gripe. S obzirom na to da za sada nije poznato na koji će način međusobno djelovati COVID-19 i virus gripe, ove je godine osobito bitno cijepljenje protiv gripe. U osoba koje primaju DMT, primjena inaktiviranih cjepiva je sigurna i preporučuje se da se sve osobe s DMT-om cijepi protiv gripe. Kod određenih lijekova koji izazivaju prolaznu limfopeniju (poput kladribina) ili dugotrajnu selektivnu limfopeniju (poput okrelizumaba) davanje inaktiviranih cjepiva također je sigurno, no odgovor na cjepivo bit će oslabljen za vrijeme trajanja limfopenije.

U daljnjemu tekstu navedene su preporuke za primjenu DMT-a u vrijeme pandemije COVID-a 19 te preporuke za cijepljenje. Potrebno je naglasiti da niže navedene preporuke o testiranju na COVID-19 prije početka liječenja podrazumijevaju da osoba nije bila u rizičnom epidemiološkom kontaktu i da nema znakova infekcije. Pri primjeni lijekova koji izazivaju znatnu limfopeniju potrebno je uzeti u obzir aktualnu epidemiološku situaciju i procijeniti rizik i korist liječenja u svake osobe individualno. Što se tiče preporuka za cijepljenje (tablica 1), njihova je važnost u sklopu ovih preporuka primarno u cijepljenju protiv gripe. Međutim, treba imati na umu i mogućnost cijepljenja u slučaju otkrića i šire primjene cjepiva protiv COVID-a 19.

## **2. Preporuke**

### **2.1. Terapija I. linije**

#### **2.1.1. Interferon $\beta$ , glatiramer-acetat, teriflunomid, dimetil-fumarat**

Testiranje na COVID-19 prije početka liječenja nije potrebno.

U slučaju infekcije COVID-om 19 valja nastaviti liječenje interferonom  $\beta$ , glatiramer-acetatom i teriflunomidom, ovisno o kliničkoj slici i u dogovoru s neurologom. Potreban je poseban oprez pri primjeni dimetil-fumarata s obzirom na rizik za limfopeniju.

#### **Cijepljenje:**

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe.

Ako je moguće treba izbjegavati cijepljenje živim cjepivima, osobito ako je prisutna limfopenija pri liječenju dimetil-fumaratom.

<b>TABLICA 1. Preporuke za cijepljenje osoba s multiplom sklerozom, koje uzimaju lijekove koji mijenjaju tijek bolesti</b>			
	<b>Cijepljenje prije početka liječenja</b>	<b>Cijepljenje za vrijeme liječenja</b>	<b>Cijepljenje nakon prestanka liječenja</b>
<b>Interferon <math>\beta</math></b>	dopušteno za sva cjepiva	dopušteno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjepiva	dopušteno za sva cjepiva
<b>Glatiramer-acetat</b>	dopušteno za sva cjepiva	dopušteno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjepiva	dopušteno za sva cjepiva
<b>Teriflunomid</b>	dopušteno za sva cjepiva	dopušteno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjepiva	izbjegavati živa atenuirana cjepiva 6 mjeseci nakon prestanka liječenja
<b>Dimetil-fumarat</b>	dopušteno za sva cjepiva	dopušteno za inaktivirana, izbjegavati živa atenuirana cjepiva	dopušteno za sva cjepiva (izbjegavati živa atenuirana cjepiva u slučaju limfopenije)
<b>Fingolimod, siponimod</b>	> 2 tjedna prije za inaktivirana cjepiva > 4 tjedna prije za živa atenuirana cjepiva	dopušteno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjepiva	živa atenuirana cjepiva kontraindicirana do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja
<b>Natalizumab</b>	> 2 tjedna prije za inaktivirana cjepiva > 4 tjedna prije za živa atenuirana cjepiva	dopušteno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjepiva	živa atenuirana cjepiva kontraindicirana do 1 mjesec nakon prestanka liječenja
<b>Alemtuzumab</b>	> 2 tjedna prije za inaktivirana cjepiva > 4-6 tjedana prije za živa atenuirana cjepiva	dopušteno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjepiva	živa atenuirana cjepiva kontraindicirana do repopulacije limfocita
<b>Okrelizumab, rituksimab</b>	> 2 tjedna prije za inaktivirana cjepiva > 4-6 tjedana prije za živa atenuirana cjepiva	dopušteno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjepiva	živa cjepiva kontraindicirana do repopulacije limfocita B
<b>Kladribin</b>	> 2 tjedna prije za inaktivirana cjepiva > 4-6 tjedana prije za živa atenuirana cjepiva	dopušteno za inaktivirana, kontraindicirano za živa atenuirana cjepiva	živa atenuirana cjepiva kontraindicirana do repopulacije limfocita

## 2.2 Terapija II. linije

### 2.2.1. Fingolimod, siponimod

Testiranje na COVID-19 prije početka liječenja nije potrebno.

Liječenje se može započeti ovisno o kliničkoj indikaciji te prema ostalim komorbiditetima koji znače povišen rizik za loš ishod zaraze COVID-om 19.

Potrebno je jednom mjesečno nadzirati laboratorijske nalaze ako su limfociti niži od  $0,5 \times 10^9/L$ .

#### **Cijepljenje:**

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe.

Cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se za vrijeme liječenja.

### 2.2.2. Natalizumab

Testiranje na COVID-19 prije početka liječenja nije potrebno.

#### **Cijepljenje:**

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe.

Cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se za vrijeme liječenja.

### 2.2.3. Okrelizumab, rituksimab

Testiranje na COVID-19 prije početka liječenja nije potrebno.

#### **Cijepljenje:**

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe najmanje 2 tjedna prije primjene sljedećega ciklusa liječenja.

Cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se za vrijeme liječenja.

### 2.2.4. Alemtuzumab

Testiranje na COVID-19 potrebno je prije početka liječenja i samoizolacije 7 dana prije početka liječenja.

Primjena liječenja ovisi o težini kliničke slike MS-a i epidemiološkoj situaciji.

Potrebno je strogo pridržavanje epidemioloških mjera za vrijeme primanja i najmanje 2 mjeseca nakon primjene lijeka.

**Cijepljenje:**

Preporučuje se cijepljenje protiv gripe najmanje 2 tjedna prije primjene sljedeće doze alemtuzumaba.

U slučaju cijepljenja, između dvaju ciklusa moguće je dati cjepivo najranije 4 tjedna od početka primjene prethodne doze.

Cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se za vrijeme liječenja.

**2.2.5. Kladribin**

Testiranje na COVID-19 nije potrebno prije početka liječenja. Potrebno je strogo pridržavanje epidemioloških mjera 7 dana prije početka liječenja i 2 mjeseca nakon.

Započinjanje liječenja ovisi o težini kliničke slike MS-a i epidemiološkoj situaciji.

**Cijepljenje:**

Svim bolesnicima koji primaju kladribin preporučuje se cijepljenje protiv gripe najmanje 2 tjedna prije primjene sljedeće doze kladribina.

Cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se za vrijeme liječenja.

**2.2.6. Pulsna kortikosteroidna terapija**

Testiranje na COVID-19 prije početka nije potrebno.

**Cijepljenje:**

Cijepljenje protiv gripe najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze.

Cijepljenje živim cjepivima najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze.

**LITERATURA**

1. **Koronavirus – najnoviji podatci.** Available from: <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/koronavirus-najnoviji-podatci>. Accessed 02.10.2020.
2. **Sormani MP; Italian Study Group on COVID-19 infection in multiple sclerosis.** An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2020 Jun;19(6):481–2.
3. **Coles A; MS Advisory Group.** ABN Guidance On The Use Of Disease-Modifying Therapies In Multiple Sclerosis In Response To The Covid 19 Pandemic. Available from: [https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/ABN\\_Guidance\\_on\\_DMTs\\_for\\_MS\\_and\\_COVID\\_19\\_VERSION\\_18\\_May\\_FINAL.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID_19_VERSION_18_May_FINAL.pdf). Accessed 07.09.2020.
4. **Farez MF, 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 Sep 24;93(13):584–94.
5. **Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, et al.** Infections, Vaccines and Autoimmunity: A Multiple Sclerosis Perspective. *Vaccines (Basel).* 2020 Jan 28;8(1):50.
6. **Riva A, Barcella V, Benatti SV, et al.** Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler.* 2020 Sep 17;1352458520952310.

**Medix** Specijalizirani  
medicinski  
dvomjesečnik

Preporuke o uzimanju lijekova koji modificiraju tijek bolesti i provođenju cijepljenja u osoba s multiplom sklerozom u uvjetima epidemije koronavirusa realizirane su kao prilog časopisa Medix br. 144/145, listopad/studeni 2020.

Izjava o stručnoj i ekonomskoj neovisnosti: Doprinos ovim stručnim preporukama je isključivo volonterski. Autori nisu primili nikakav honorar, niti bilo kakvu drugu nagradu.

Zahvaljujemo tvrtki Sanofi Genzyme na potpori za tisak izdanja