

Συστάσεις σχετικά με τις εγκεκριμένες θεραπείες για τη νόσο

1. Είναι ασφαλές να ξεκινήσει ή να συνεχίσει ασθενής με πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) θεραπεία **μειντερφερόνη β -1α (Avonex, Plegridy, Rebif), ιντερφερόνη β-1β (Betaferon, Extavia), οξική γλατιραμέρη (Copaxone, Clift), περιφλουνομίδη (Aubagio) και φουμαρικόδιμεθυλεστέρα (Tecfidera)**. Όλα τα ανωτέρω μάλλον αυξάνουν ελάχιστα τον κίνδυνο για ιογενή λοίμωξη αλλά κάτι τέτοιο σαφώς υπολείπεται του κινδύνου υποτροπής της νόσου επί διακοπής τους. Αν και υποστηρίζεται πως ο κίνδυνος εμφάνισης ιογενούς λοίμωξης δύναται να προβλεφθεί από τον συνολικό αριθμό των λεμφοκυττάρων, η βιβλιογραφία δεν είναι σαφής, οπότε επί του παρόντος δεν συνιστούμε αλλαγή στις οδηγίες παρακολούθησης (monitoring) που υπάρχουν στα φύλλα οδηγιών ενός εκάστου από τα ανωτέρω φαρμακευτικά σκευάσματα.
2. Ο κίνδυνος ιογενούς λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν **φιγκολιμόδη (Gilenya)** είναι μετρίως αυξημένος. Σε ασθενείς όμως που ήδη λαμβάνουν φιγκολιμόδη το ενδεχόμενο επανενεργοποίησης της νόσου μετά από διακοπή αυτής της θεραπείας πιθανότατα υπερβαίνει τον κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, για όσους ασθενείς εμφανίζουν ενεργότητα της νόσου παρά την λήψη ανοσοτροποποιητικής αγωγής (όπως κάποιες από τα σκευάσματα της παραγράφου 1) και χρειάζεται να αλλάξουν αγωγή, η φιγκολιμόδη έχει πλεονέκτημα σε σχέση με την οκρελιζουμάμπη (ocrelizumab, Ocrevus) στο ότι μπορεί να διακοπεί σε περίπτωση λοίμωξης από τον SARS-CoV-2.
3. Σε ό,τι αφορά στη **ναταλιζουμάμπη (natalizumab, Tysabri)** θεωρείται ασφαλής η χρήση της **ειδικά για τους anti-JCV – αρνητικούς ασθενείς** και εν προκειμένω, αποτελεί την πιο ασφαλή και μεγάλης αποτελεσματικότητας θεραπεία, καθώς ο SARS-CoV-2 δεν θεωρείται νευροτρόπος. Αν και υπάρχει μια αναφορά ανεύρεσης στο ENY του SARS-CoV-2¹ η επίσημη άποψη της Encephalitis Society του Ην.Β. είναι πως ο κίνδυνος εγκεφαλίτιδας, εάν αποδειχθεί, είναι ελάχιστος². Παραταύτα, για ασθενείς που λαμβάνουν ναταλιζουμάμπη **(και είναι σταθεροί κλινικώς και απεικονιστικώς για 1 τουλάχιστον έτος)** προκειμένου να ελαττωθεί περαιτέρω αυτός ο πολύ μικρός κίνδυνος και να αποφευχθεί η επαφή τους με το νοσοκομειακό περιβάλλον **ιδιαίτερα τις επόμενες εβδομάδες που αναμένουμε την κορύφωση της πανδημίας της COVID-19 στη χώρα μας** ίσως είναι προτιμότερο να εφαρμοστεί μία πολιτική πιο αραιής χορήγησης (extended interval dosing) **ανά 6-8 εβδομάδες του φαρμάκου**.
4. Η χρήση της **οκρελιζουμάμπης (ocrelizumab, Ocrevus)** σχετίζεται με μετρίως αυξημένο κίνδυνο ιογενούς λοίμωξης οπότε κι ο κίνδυνος νόσησης από τον SARS-CoV-2 είναι ομοίως αυξημένος. Εάν ένας/μία ασθενής χρήζει αγωγής με υψηλής αποτελεσματικότητας θεραπεία και δεν μπορεί να λάβει

ναταλιζουμάμπη (natalizumab, Tysabri) είναι επιλογή η οκρελιζουμάμπη. Από την άλλη, πρέπει να ληφθεί υπόψη πως για όλη την περίοδο της πανδημίας του COVID-19 στη χώρα μας (που δεν γνωρίζουμε πόσο θα διαρκέσει) θα υπάρχει σταθερά κίνδυνοςπροσβολής από το συγκεκριμένο ιό. **Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία η χυμική απάντηση σε εμβολιασμούς είναι ελαττωμένη³ οπότε είναι λογικό να υποτεθεί πως και η χυμική απόκριση σε πιθανή λοίμωξη από SARS-CoV-2 θα είναι παρομοίως ελαττωμένη.** Κατά συνέπεια δεν συνιστούμε έναρξη αγωγής ιδιαίτερα τις επόμενες εβδομάδες που αναμένουμε την κορύφωση της πανδημίας της COVID-19 στη χώρα μας. Όσον αφορά στους ασθενείς που ήδη βρίσκονται σε αγωγή με οκρελιζουμάμπη συνιστάται να καθυστερήσει η επόμενη έγχυση έως ότου είτε διασαφηνιστεί είτε περάσει ο κίνδυνος νόσησης από τον ιό. Είναι σαφές άλλωστε από την Σουηδική εμπειρία με τη χρήση του rituximab (MabThera) σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση⁴, πως η έγχυση της οκρελιζουμάμπης μετά τους 6 μήνες είναι πιθανόν να μην έχει επίπτωση στην αποτελεσματικότητα ελέγχου της νόσου.

5. Ο κίνδυνος ιογενούς λοίμωξης είναι σαφώς αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν **αλεμτουζουμάμπη (alemtuzumab, LEMTRADA) ή κλαδριβίνη (cladribine, MAVENCLAD)**. Συστήνουμε να μην ξεκινήσει αγωγή με κανένα από τα δύο φάρμακα όσο διάστημα σοβεί η πανδημία της COVID-19. Τόσο η ναταλιζουμάμπη (natalizumab, Tysabri) όσο και η οκρελιζουμάμπη (ocrelizumab, Ocrevus) είναι μάλλον συγκριτικά ασφαλέστερες επιλογές. Για τους ασθενείς που ήδη έχουν ήδη αρχίσει τις ως άνω αγωγές συστήνουμε να καθυστερήσει η επόμενη (2^η) χορήγηση μέχρις ότου η πανδημία της COVID-19 έχει παρέλθει/υφεθεί. Για την αλεμτουζουμάμπη είναι ασφαλές να καθυστερήσει η 2^η έγχυση μέχρι και 18 μήνες μετά την έναρξη (1^η έγχυση) χωρίς να υπάρχει κίνδυνος επιστροφής της ενεργότητας της νόσου. Για την κλαδριβίνη τα δεδομένα είναι λιγότερο ξεκάθαρα. Για όσους/ες ασθενείς χρειάζονται 3^ο ή 4^ο κύκλο αλεμτουζουμάμπης ή κλαδριβίνης λόγω ενεργότητας της νόσου συνιστάται είτε να καθυστερήσει μέχρις ότου η πανδημία της COVID-19 έχει παρέλθει/υφεθεί είτε να χρησιμοποιηθεί άλλη ανοσοτροποποιητική θεραπεία.
6. **Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων(ή προβαθμίδων) (Autologous haematopoietic stem cell transplantation, AHSCT)** είναι συνήθως μία ημικλεκτική επιλογή σε επιθετικές μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης, η οποία ενέχει τον υψηλότερο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων οπότε συστήνεται η αναβολή της διαδικασίας μέχρις ότου η πανδημία της COVID-19 έχει παρέλθει.
7. **Για τις/τους ασθενείς που έχουν επιβεβαιωμένη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 (δηλ εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2, ανεξαρτήτως κλινικών συμπτωμάτων και σημείων) ή πληρούν τα**

κριτήρια του ΕΟΔΥ για ύποπτο κρούσμα ή έχουν έρθει σε επαφή με επιβεβαιωμένο κρούσμα συνιστάται η άμεση διακοπή της αγωγής που λαμβάνουν (ενέσιμης ή από του στόματος). Δεν είναι σαφές πότε θα συσταθεί η επανέναρξη της αγωγής. Για παράδειγμα η European Society for Blood and Marrow Transplantation συνιστά η AHST να καθυστερεί για τουλάχιστον 3 μήνες για ασθενείς χαμηλού κινδύνου (εννοεί για κακοήθεια) και για υψηλού κινδύνου μέχρι ο ασθενής να είναι ασυμπτωματικός και να έχει 3 αρνητικές PCR για τον ιό με απόσταση 7 ημερών η καθεμία⁵. Υφίσταται όμως προβληματισμός για ασθενείς σε θεραπεία με φιγκολιμόδη (Gilenya) ή ναταλιζουμάμπη (natalizumab, Tysabri) για το ενδεχόμενο επανενεργοποίησης της νόσου (rebound) 2-4 εβδομάδες μετά την διακοπή τους.

Συστάσεις για αγωγή με σκευάσματα τα οποία είτε δεν έχουν εγκριθεί από τον ΕΟΦ είτε χορηγούνται off-label

1. Η σιπονιμόδη (siponimod, MAYZENT) αυξάνει τον κίνδυνο ιογενούς λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 και συνιστάται η συνέχεια της χορήγησης να συζητηθεί με τον θεράποντα.

2. Αναφορικά με τη χρήση του rituximab (MabThera) ισχύουν όσα αναφέρονται στην παράγραφο 4 παραπάνω για την οκρελιζουμάμπη⁶

Επιμέλεια μετάφρασης-προσαρμογής από την ενημερωτική ιστοσελίδα της Association of British Neurologists Guidance on the use of Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis in response to the threat of a Coronavirus Epidemic

Η συντακτική επιτροπή του περιοδικού – οργάνου της ΕΛΛΑΝΑ «Νευροανοσολογία»:

Χ. Μπακιρτζής

Μ. Μποζίκη

Ι. Νικολαΐδης

Δ. Κίτσος

Μ. Σαββάκη

Β. Μαστοροδήμος

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ

¹http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm

²<https://www.encephalitis.info/blog/coronavirus>

³<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02545868> και Daniela Stokmaier, Kevin Winthrop, Cathy Chognot, Joanna Evershed, Marianna Manfrini, John McNamara, Amit Bar-Or Effect of Ocrelizumab on Vaccine Responses in Patients With Multiple Sclerosis (S36.002). April 10, 2018; 90 (15 Supplement), 2018.

⁴Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *MultSclerRelatDisord.* 2019 Oct 24;37:101468. doi: 10.1016/j.msard.2019.101468. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31683231.

⁵ European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation <https://www.ebmt.org/ebmt/news/ebmt-recommendation-coronavirus-disease-covid-19>

⁶ Luna et al [Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies.](#) *JAMA Neurol.* 2019 Oct 7. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3365. [Epub ahead of print]

ΣΧΕΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ItalianMSSociety:

<https://www.aism.it/sites/default/files/ComunicazioneGdSSINSM-Coronavirus.pdf>

NationalMSSociety

[https://www.nationalmssociety.org/What-you-need-to-know-about-Coronavirus-\(COVID-19\)/DMT-Guidelines-for-Coronavirus-\(COVID-19\)-and](https://www.nationalmssociety.org/What-you-need-to-know-about-Coronavirus-(COVID-19)/DMT-Guidelines-for-Coronavirus-(COVID-19)-and)

Multiple Sclerosis International Federation

<https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know>

Multiple Sclerosis Trust

<https://www.mstrust.org.uk/news/coronavirus-covid-19-and-multiple-sclerosis-update-13-march>