

COVID-19 in two patients with multiple sclerosis treated with beta interferons

COVID-19 u dwóch pacjentów ze stwardnieniem rozszianym leczonych interferonem beta

Karolina Kania¹, Elżbieta Tokarz-Kupczyk¹, Alicja Kalinowska-Łyszczarz²

1. Poznan University of Medical Sciences, Department of Neurology
2. Poznan University of Medical Sciences, Department of Neurology, Division of Neurochemistry and Neuropathology

ABSTRACT

Objectives. Treatment of multiple sclerosis (MS) in the era of the COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic raises many questions for doctors.

Case reports. We are presenting two cases of patients suffering from multiple sclerosis (MS) treated with

interferon beta-1b and interferon beta-1a, who suffered from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, with a benign course in one case and an asymptomatic one in another. None of the patients required hospitalisation.

Conclusions. MS treatment during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemics poses several questions. Considering our own clinical experiences, we present a brief review of medical literature on the safety of MS immunotherapy. So far, the published data on MS and COVID-19 do not show increased risk associated with MS diagnosis or disease modifying therapy, even when associated with immunosuppression.



Received: 8.10.2020
Accepted: 22.11.2020

KEYWORDS

- multiple sclerosis
- severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
- coronavirus disease 2019 (COVID-19)
- beta-interferons

SŁOWA KLUCZOWE

- stwardnienie rozsziane
- koronawirus SARS-CoV-2
- COVID-19
- interferony beta

STRESZCZENIE

Wstęp. Leczenie stwardnienia rozszianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) w dobie pandemii COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*) stawia przed lekarzami wiele pytań.

Opis przypadków. Przedstawiamy opisy dwóch przypadków pacjentek z SM leczonych interferonem beta-1b (INFβ-1b) oraz beta-1a (INFβ-1a), u których potwierdzono infekcję koronawirusem SARS-CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), u jednej pacjentki z łagodnym przebiegiem choroby, u drugiej – z asymptomaticznym. Żadna z pacjentek nie wymagała hospitalizacji.

Komentarz. W kontekście własnych doświadczeń klinicznych przedstawiamy krótki przegląd literatury

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Alicja Kalinowska-Łyszczarz
Poznan University of Medical Sciences
Department of Neurology, Division of Neurochemistry
49 Przybyszewskiego Str., 60-355 Poznan, Poland
email: alicjakal@yahoo.com

medycznej na temat bezpieczeństwa immunoterapii SM w czasach COVID-19, a także opublikowane opisy przypadków pacjentów z SM i COVID-19, które nie wskazują

na zwiększone ryzyko związane z rozpoznaniem SM ani z faktem przyjmowania terapii modyfikujących przebieg choroby, nawet jeśli skutkują immunosupresją.

Introduction

The rapidly spreading worldwide infection caused by SARS CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), causing the COVID-19 (coronavirus disease 2019), has led to a pandemic and posed new challenges to doctors and exposed them to the need to quickly establish guidelines for existing therapies and identify groups at increased risk for COVID-19.

Patients with comorbidities, mainly diabetes, hypertension, lung diseases, cardiovascular diseases, cancer as well as elderly people are considered to be at increased risk of developing COVID-19, and in case of developing the disease, they are at high risk of severe course of the disease, respiratory failure or even death (Zhou *et al.*, 2020).

Coexistence of neurological diseases can also worsen the prognosis of COVID-19 infection (García-Azorin, 2020). One study showed that 18.3% of 576 patients with COVID-19 had coexisting neurological diseases, which correlated with a higher risk of death. It should be stressed that these patients were more often of an advanced age with motor disabilities (García-Azorin, 2020).

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. Due to the dysfunction of the immune system and potential motor disability resulting from the disease, MS, at least in theory, can be considered a disease with a higher risk of complications in the course of COVID-19, especially since many patients are treated with immunosuppression. Beta interferons (INF β) have been used in the treatment of MS for over 30 years and have a well-known and beneficial safety profile.

As an immunomodulatory therapy, beta interferons were initially considered as a possible factor contributing to the more severe course of COVID-19; however, with more knowledge and experience gained, they were even assigned to the group of drugs that could potentially be used in COVID-19 therapy due to their antiviral effects (Gemcioglu *et al.*, 2020). Four types of beta interferons are used to treat MS, i.e. INF β -1b – administered subcutaneously every other day, INF β -1a – administered subcutaneously three times a week, INF β -1a – administered intramuscularly once a week, and PEGylated INF β -1a – administered subcutaneously once every two weeks.

We present two patients with multiple sclerosis treated with INF β , in whom COVID-19 infection was confirmed.

Case study

In the first patient, 44 years old, without other chronic diseases, MS was diagnosed in March 2009. The first disease flare-up occurred in 2007, in the form of retrobulbar optic neuritis; the next one – in 2008 (left-sided sensory disorders), followed by another retrobulbar optic neuritis in 2009. In January 2014, treatment with subcutaneous INF β -1b preparation was initiated. In August 2015, due to local reactions after subcutaneous injections, the patient was diagnosed in the Dermatology Clinic for atopic dermatitis. At that time, due to the lack of availability of oral preparations in Poland, it was decided to change the form of administration of interferon to intramuscular INF β -1a administered once a week to reduce the risk of further complications after subcutaneous administration. Since the inclusion of INF β , the patient has been without any disease flare-ups or disability (the result in the 10 point Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) is 1.0, so apart from slight abnormalities in the neurological examination, there are no neurological deficits), and the radiological stability is maintained.

Of the reported side effects, the patient had only periodically slightly intensified influenza-like symptoms during INF β -1a treatment and, twice, transient leukopenia (leukocytes 3.7 thousand/ μ l in 2012 and 3.44 thousand/ μ l in 2014).

At the end of January 2020, the patient returned from a trip to Iceland, where she had contacts with other tourists, including those coming from China. After returning to Poland, most of the participants of the trip reported feeling unwell and symptoms of infection. In the second half of April 2020, the patient was tested for the presence of anti-SARS-CoV-2 antibodies on her own initiative, which turned out to be positive in IgG class (ELISA method). The patient did not report symptoms of viral disease, so the course was asymptomatic and the treatment was not modified.

Another patient, 59, was diagnosed with MS in October 2013. The first flare-up occurred in February 2013, in the form of imbalance; the next one, in June 2013, in the form of cerebellar syndrome with dominant dysarthria, and the following one – in October 2013 (left limb paresis). Treatment with subcutaneous INF β -1b started in June 2014 with good tolerance and efficacy. The reported side effects are an episode of transient leukopenia with a value of 3.83 thousand/ μ l at the beginning of treatment. The patient was without flare-ups, with a

stable EDSS score of 2.0 and lack of radiological activity; as far as coexisting diseases are concerned, she experienced only hypercholesterolemia.

On 8 April 2020, the patient reported first symptoms of infection (fever, vomiting), which disappeared after 48 hours. On 9 April, the patient discontinued interferon on her own initiative, and on 10 April, she had a PCR (polymerase chain reaction, epipharynx swab) test for COVID-19, which was positive. Another two PCR control tests – on 25 April and 30 April – were negative. The treatment with INFB-1b was resumed at the beginning of May 2020. Out of the 6-person family of the patient, 5 persons had a symptomatic COVID-19 infection.

Summary: Both patients treated with INFB because of MS had classical and relatively mild course of neurological disease. In both cases, no neurological deterioration was observed during COVID.

Comment

According to the data from the literature, the majority of patients with COVID-19 have a mild course of the disease, whereas approx. 20% are asymptomatic cases. In such patients, the level of IgG antibodies is lower than in symptomatic patients (Long *et al.*, 2020). Scarcely symptomatic patients also have lower concentrations of anti-inflammatory cytokines, which is supposed to indicate a weakened immune response to coronavirus (Long *et al.*, 2020). An important aspect is the underestimation of mild or asymptomatic cases, which results from insufficiently broad population screening for SARS-CoV-2 infection.

The cases presented above illustrate the asymptomatic or mild course of COVID-19 infection during INFB treatment, which may be related to the lack of comorbidities and the very fact of INFB treatment.

So far published data on the course of COVID-19 in patients with MS do not indicate a significantly increased risk of severe course of the disease. In one of the larger groups described so far, in the Italian population of 232 patients with MS and COVID-19, 96% had a mild course of the disease (Sormani, 2020).

Another study, involving 347 patients with MS and COVID-19, showed that patients without treatment had a more severe course of infection than those treated with disease modifying therapies (DMTs). The unfavourable prognostic factors were the age, higher EDSS score (greater motor disability), and obesity (Louapre *et al.*, 2020). It should be emphasised that patients not treated with DMTs are usually older patients and those with greater disabilities, which confirms that the worse course of the disease is influenced by the general bad condition of the patient rather than the fact of using DMTs or not.

In the Dutch group of 43 patients with SM and COVID-19, no more severe course of infection was observed

in patients treated with DMTs. There was also no correlation between the more severe course of the infection and lymphopenia. Out of the four deceased patients, two did not use DMTs, while all had coexisting diseases (asthma, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, high EDSS score, and advanced cognitive disorders) (Loonstra *et al.*, 2020).

According to current guidelines (Amor *et al.*, 2020; Giovannoni *et al.*, 2020; Bartosik-Psujek *et al.*, 2020), in the era of COVID-19 pandemic, it is not recommended to discontinue current MS therapy due to the population risk of infection. In terms of initiation of the therapy, the drugs considered safest are interferons, glatiramer acetate and natalizumab (Giovannoni *et al.*, 2020).

As regards patients with MS and confirmed SARS-CoV-2 infection, experts' opinions on the discontinuation of DMTs vary. It is emphasised that decisions should be made on the case-by-case basis, taking into account not only the drug's mechanism of action but also the patient's age, coexisting diseases, clinical activity of MS, and neurological performance. The greatest number of the safety indications for continuing therapy during the infection is related to interferons because of their antiviral effect, but decisions on the discontinuation of other DMTs are made with caution, taking into account the risk of activating MS after the discontinuation of treatment, especially aggressive therapies (Thakolwiboon *et al.*, 2020). The only therapy for which it is explicitly recommended to postpone treatment is autologous bone marrow transplantation, which is still considered an experimental therapy (Giovannoni *et al.*, 2020).

It is worth noting that there are ongoing clinical studies on the efficacy of interferons in fighting COVID-19. Current data argue for a higher efficacy of interferon β than interferon α (Severa *et al.*, 2020).

In the context of waiting for a vaccine against SARS-CoV-2, it becomes important to assess the impact of MS therapy on the patient's immune system. Some DMTs may impair the response to vaccination, and live attenuated vaccines may be inadvisable. Therefore, data from clinical trials confirming that patients with MS treated with INFB react to vaccination similarly to the population of healthy people are important (Jakimovski *et al.*, 2020).

As the next months of the pandemic have passed, there were more and more descriptions of groups of patients with MS treated with particular DMTs. These are usually small groups or case descriptions; however, they allow to draw cautious conclusions about the safety of existing therapies.

Descriptions of the groups of patients with MS treated with teriflunomide, dimethyl fumarate, fingolimod, and natalizumab show in the vast majority of cases the benign course of SARS-CoV-2 infection (Mantero *et al.*, 2020b; Ciardi *et al.*, 2020; Bollo *et al.*, 2020; Mantero *et al.*, 2020a).

It is worth mentioning the case of a patient treated with fingolimod, in whom COVID-19 was confirmed with

mild symptoms, while a few weeks later, fingolimod was discontinued due to significant lymphopenia, which resulted in reactivation of the SARS-CoV-2 infection, with bilateral pneumonia (Gomez-Mayordomo *et al.*, 2020).

So far, only isolated case reports have been published, describing COVID-19 patients treated with new DMTs for cladribine, individual cases with mild course (De Angelis *et al.*, 2020), but also a case of a patient with significant lymphopenia complicated by severe pneumonia (Dersch *et al.*, 2020); mild course of COVID-19 in patients treated with alemtuzumab (Carandini *et al.*, 2020; Fernández-Díaz *et al.*, 2020) and ocrelizumab (Novi *et al.*, 2020; Ghajarzadeh *et al.*, 2020; Meca-Lallana *et al.*, 2020).

Meanwhile, a recent report on 776 patients with MS and COVID-19 showed that patients treated with Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab or ocrelizumab) were at greater risk of hospitalisation, ICU admission or implementation of ventilation but not death (Simpson-Yap, 2020). This risk was increased mainly in the case of rituximab, whereas in Poland only ocrelizumab is registered for the treatment of MS.

As in previous summaries, the factors influencing hospitalisation and more severe course of infection, including death, are the older age of patients and higher degree of disability, but none of the DMTs was associated with higher mortality (Simpson-Yap, 2020).

A larger group of patients with MS treated with ocrelizumab also includes the work of Italian researchers, in which out of 74 patients with confirmed COVID-19, only 5 had severe course of the disease (Hughes *et al.*, 2020).

The individual descriptions of patients with infection resulting in death, previously treated with DMD, mainly concern patients with coexisting diseases, such as hypertension or obesity (the case of a patient treated with natalizumab) (Rimmer *et al.*, 2020).

Clinical trials are currently underway to use also other MS therapies than interferons in the treatment of COVID-19, including fingolimod, which would reduce the recruitment of macrophages into the lungs,

which would affect the reduction of the cytokine storm (Kloc, 2020).

It should be noted that the two cases described above constitute two out of three confirmed COVID-19 infections in the population of over 600 patients with MS treated with disease modifying therapies in our centre. It remains unclear whether the extremely low incidence of COVID-19 among our patients with MS is associated with higher awareness and rigorous adherence to prevention of infection, immunological treatment, low frequency of testing, or the asymptomatic course of SARS-CoV-2 infection among our patients.

The existing data on the safety of the use of DMDs are most often based on small groups of patients, but it seems that while in older patients with comorbidities decisions should be made with caution, in younger people, with no coexisting medical conditions, but with an aggressive course of MS, the inclusion of effective DMD should be more important than the risk associated with a potential SARS-CoV-2 infection.

Therefore, we still see the need for urgent implementation of therapy in patients with newly diagnosed MS, requiring very urgent (aggressive form) or urgent inclusion of therapy. We still have patients in whom the disease is highly active despite the treatment, who require more intensive treatment. There was only one additional factor to be taken into account in therapeutic decisions – the risk of SARS-CoV-2 infection.

At the time of acceptance for print (21 November 2020), the following patients with COVID-19 infection confirmed by a PCR test already been admitted for observation in our centre: three patients treated with natalizumab, two treated with cladribine, one treated with teriflunomide, three treated with glatiramer acetate, three treated with dimethyl fumarate, one treated with fingolimod, one with INF- β 1a, and two with INF- β 1b. It is worth mentioning that nobody was hospitalised because of COVID-19 and, in most cases, the disease was mild or asymptomatic. ■

Wstęp

Szybko rozprzestrzeniająca się na całym świecie infekcja spowodowana koronawirusem SARS CoV-2 (ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), wywołująca chorobę COVID-19 (ang. *coronavirus disease 2019*) doprowadziła do pandemii i postawiła lekarzy wobec nowych wyzwań oraz konieczności szybkiego stworzenia wytycznych dotyczących dotychczasowych terapii oraz wytypowania grup zwiększonego ryzyka zachorowania na COVID-19.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi, głównie cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, chorobami płuc,

kardiologicznymi, chorobami nowotworowymi, a także osoby w wieku podeszłym, uważani są za grupę zwiększonego ryzyka zachorowania na COVID-19, a w razie zachorowania za osoby o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby, z niewydolnością oddechową, a nawet zgonu (Zhou i wsp., 2020).

Współistnienie chorób neurologicznych również może pogarszać rokowanie w infekcji COVID-19 (García-Azorin, 2020). W jednej z prac wykazano, że u 18,3% z 576 pacjentów z COVID-19 stwierdzono współistniejące choroby neurologiczne, co korelowało z wyższym ryzykiem zgonu. Należy podkreślić, że owi pacjenci częściej byli

w bardziej zaawansowanym wieku oraz obciążeni niepełnosprawnością ruchową (García-Azorin, 2020).

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) to autoimmunologiczna demielinizacyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego. Z uwagi na dysfunkcję układu immunologicznego oraz potencjalną niepełnosprawność ruchową wynikającą z choroby, SM, przynajmniej w teorii, można uznać za chorobę obciążoną większym ryzykiem powikłań w przebiegu COVID-19, zwłaszcza że wielu pacjentów leczonych jest immunosupresyjnie. Interferony beta (INFβ) są stosowane w leczeniu SM od ponad 30 lat, mają dobrze znany i korzystny profil bezpieczeństwa.

Interferony beta jako terapia immunomodulująca początkowo uznawane były za możliwy czynnik cięższego przebiegu COVID-19, jednak w miarę napływu wiedzy i doświadczenia zostały nawet przypisane do grupy leków, które potencjalnie mogłyby mieć zastosowanie w terapii COVID-19 – z uwagi na działanie antywirusowe (Gemcioglu i wsp., 2020). W leczeniu SM stosuje się cztery typy interferonów beta: INFβ-1b – stosowany podskórnie co drugi dzień, INFβ-1a – podawany podskórnie trzy razy w tygodniu, INFβ-1a – podawany domięśniowo raz na tydzień, a także pegylowany INFβ-1a – podawany podskórnie raz na dwa tygodnie.

Przedstawiamy dwie pacjentki chorujące na stwardnienie rozsiane leczone INFβ, u których potwierdzono zakażenie COVID-19.

Opis przypadku

U pierwszej pacjentki, lat 44, bez innych chorób przewlekłych, rozpoznanie SM postawiono w marcu 2009. Pierwszy rzut choroby wystąpił w 2007 roku, pod postacią zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego, kolejny w 2008 (zaburzenia czucia lewostronne), a następnie doszło do kolejnego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego w 2009 roku. W styczniu 2014 włączono leczenie z zastosowaniem podskórnego preparatu INFβ-1b. W sierpniu 2015, z uwagi na odczyny miejscowe po iniekcjach podskórnych, diagnozowana była w Klinice Dermatologii w kierunku atopowego zapalenia skóry. Wówczas też, wobec braku dostępności w Polsce preparatów doustnych, podjęto decyzję o zmianie formy podawania interferonu na domięśniowy INFβ-1a stosowany raz na tydzień, aby zmniejszyć ryzyko dalszych powikłań po podaniach podskórnych. Od czasu włączenia INFβ pacjentka pozostaje bez rzutów choroby i bez niepełnosprawności (wynik w 10-punktowej rozszerzonej skali niepełnosprawności wg Kurtzkego, ang. Expanded Disability Status Scale, EDSS, wynosi 1.0, a więc poza nieznacznymi odchyleniami w badaniu neurologicznym nie stwierdza się deficytów neurologicznych), utrzymuje się również stabilizacja pod względem radiologicznym.

Z raportowanych działań niepożądanych u pacjentki występowały jedynie: okresowo objawy grypopodobne

o nieznacznym nasileniu w trakcie leczenia INFβ-1a oraz, dwukrotnie, przemijająca leukopenia (leukocyty 3,7 tys./μl w 2012 oraz 3,44 tys./μl w 2014).

Pod koniec stycznia 2020 pacjentka wróciła z wycieczki z Islandii, gdzie miała kontakt z innymi turystami, w tym przybywającymi z Chin. Większość uczestników wycieczki zgłaszała po powrocie do Polski złe samopoczucie i objawy infekcji. W drugiej połowie kwietnia 2020 pacjentka we własnym zakresie wykonała badanie w kierunku obecności przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2, którego wynik okazał się pozytywny w klasie IgG (metoda ELISA). Pacjentka nie zgłaszała objawów choroby wirusowej, zatem przebieg był bezobjawowy, a leczenia nie modyfikowano.

U kolejnej pacjentki, lat 59, SM rozpoznano w październiku 2013. Pierwszy rzut wystąpił w lutym 2013 pod postacią zaburzeń równowagi, kolejny – w czerwcu 2013 – pod postacią zespołu mózdkowego z dominującą dyzartrią, a następny w październiku 2013 (niedowład lewych kończyn). Leczenie preparatem podskórnego INFβ-1b rozpoczęto w czerwcu 2014, z dobrą tolerancją i skutecznością. Raportowane działania niepożądane to epizod przemijającej leukopenii o wartości 3,83 tys./μl na początku leczenia. Pacjentka pozostawała bez rzutów, ze stabilnym wynikiem EDSS równym 2.0 oraz brakiem aktywności rezonansowej; z chorób współistniejących doświadczała jedynie hipercholesterolemii.

W dniu 8.04.2020 pacjentka zgłosiła pierwsze objawy infekcji (gorączka, wymioty), które ustąpiły po 48 godzinach. W dniu 9.04 pacjentka samodzielnie odstawiła interferon, 10.04 wykonano u niej badanie PCR (ang. *polymerase chain reaction*, wymaz z nosogardzieli) w kierunku COVID-19, którego wynik okazał się pozytywny. Kolejne dwa badania kontrolne PCR – z 25.04 i 30.04 – nie wykazały obecności wirusa. Leczenie INFβ-1b wznowiono z początkiem maja 2020. Z 6-osobowej rodziny pacjentki 5 osób przebyło objawową infekcję COVID-19.

Podsumowanie: u obydwu pacjentek leczonych INFβ z powodu SM obserwowano klasyczny i stosunkowo łagodny przebieg choroby neurologicznej. W obu przypadkach w trakcie chorowania na COVID nie obserwowano pogorszenia neurologicznego.

Komentarz

Według danych z literatury u większości pacjentów chorujących na COVID-19 choroba ma przebieg łagodny, natomiast ok. 20% to przypadki asymptomatyczne. U takich pacjentów poziom przeciwciał IgG jest niższy niż u pacjentów objawowych (Long i wsp., 2020). U pacjentów skąpoobjawowych stwierdza się również niższe stężenia cytokin przeciwzapalnych, co ma świadczyć o osłabionej reakcji immunologicznej w kierunku koronawirusa (Long i wsp., 2020). Ważnym aspektem jest niedoszacowanie przypadków przebiegających w sposób łagodny

lub bezobjawowy, co wynika z niedostatecznie szerokiego badania populacji w kierunku infekcji SARS-CoV-2.

Przedstawione wyżej przypadki ilustrują bezobjawowy lub łagodny przebieg infekcji COVID-19 w trakcie leczenia INF β , co może być związane z brakiem chorób współistniejących, a także z samym faktem leczenia INF β .

Dotychczas opublikowane dane dotyczące przebiegu COVID-19 u pacjentów z SM nie wskazują na istotnie zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. W jednej z większych opisanych do tej pory grup, we włoskiej populacji 232 pacjentów z SM i COVID-19, 96% przebyło chorobę łagodnie (Sormani, 2020).

Kolejne badanie, obejmujące 347 pacjentów z SM i COVID-19, wykazało, że cięższy przebieg infekcji mieli pacjenci pozostający bez leczenia niż osoby leczone immunologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease modifying drugs*, DMT). Czynniki niekorzystnymi rokowniczo były: wiek, wyższy wynik w skali EDSS (większa niepełnosprawność ruchowa), otyłość (Louapre i wsp., 2020). Należy podkreślić, że pacjenci nieleczeni DMT to zwykle pacjenci starsi oraz z większą niepełnosprawnością, co potwierdza, że na gorszy przebieg wpływa raczej ogólny zły stan pacjenta niż fakt stosowania lub nie DMT.

W holenderskiej grupie 43 pacjentów z SM i COVID-19 również nie zaobserwowano cięższego przebiegu infekcji u pacjentów leczonych DMT. Nie stwierdzono też związku cięższego przebiegu zakażenia z limfopenią. Spośród czterech zmarłych pacjentów u dwojga nie stosowano DMT, natomiast wszyscy mieli choroby współistniejące (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, otyłość, wysoki wynik w skali EDSS, zaawansowane zaburzenia poznawcze), (Loonstra i wsp., 2020).

Według aktualnie obowiązujących wytycznych (Amor i wsp., 2020; Giovannoni i wsp., 2020; Bartosik-Psujek i wsp., 2020) w dobie pandemii COVID-19 nie zaleca się przerywania dotychczasowej terapii SM w związku z ryzykiem populacyjnym infekcji. W aspekcie rozpoczęcia terapii lekami uznanymi za najbezpieczniejsze są: interferony, octan glatirameru oraz natalizumab (Giovannoni i wsp., 2020).

Jeśli chodzi o pacjentów z SM i potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, zdania ekspertów co do odstawiania DMT są podzielone. Podkreśla się, że decyzje należy podejmować indywidualnie dla danego przypadku, biorąc pod uwagę nie tylko mechanizm działania leku, ale i wiek pacjenta, choroby współistniejące, aktywność kliniczną SM i sprawność neurologiczną. Najwięcej przesłanek co do bezpieczeństwa kontynuacji terapii w trakcie infekcji dotyczy właśnie interferonów z uwagi na ich działanie antywirusowe, ale decyzje co do odstawiania innych DMT podejmuje się ostrożnie, biorąc pod uwagę ryzyko aktywacji SM po odstawieniu leczenia, zwłaszcza terapii agresywnych (Thakolwiboon i wsp., 2020). Jedyną terapią, dla której rekomenduje się jednoznacznie odłożenie decyzji o leczeniu, jest autologiczny przeszczep szpiku,

który nadal uznawany jest za terapię eksperymentalną (Giovannoni i wsp., 2020).

Warto podkreślić, że trwają badania kliniczne nad skutecznością interferonów w zwalczaniu COVID-19. Obecne dane przemawiają za wyższą skutecznością interferonu β niż interferonu α (Severa i wsp., 2020).

W kontekście oczekiwania na szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 istotna staje się ocena wpływu terapii SM na układ immunologiczny pacjenta. Niektóre DMT mogą upośledzać odpowiedź na szczepienie, a żywe szczepienia mogą być przeciwwskazane. Dlatego też ważne są dane z badań klinicznych potwierdzające, że pacjenci z SM leczeni INF β reagują na szczepienia podobnie jak populacja osób zdrowych (Jakimovski i wsp., 2020).

W miarę upływu kolejnych miesięcy pandemii pojawia się coraz więcej opisów grup pacjentów z SM leczonych poszczególnymi DMT. Są to najczęściej niewielkie grupy lub opisy przypadków, pozwalają jednak wyciągać ostrożne wnioski co do bezpieczeństwa dotychczasowych terapii.

Opisy grup pacjentów z SM leczonych teriflunomidem, fumaranem dimetylu, fingolimodem i natalizumabem świadczą w zdecydowanej większości o łagodnym przebiegu infekcji SARS-CoV-2 (Mantero i wsp., 2020b; Ciardi i wsp., 2020; Bollo i wsp., 2020; Mantero i wsp., 2020a).

Warto przytoczyć przypadek pacjenta leczonego fingolimodem, u którego potwierdzono COVID-19 z łagodnymi objawami, natomiast kilka tygodni później fingolimod odstawiono z powodu znacznej limfopenii, co spowodowało reaktywację infekcji SARS-CoV-2, z obustronnym zapaleniem płuc (Gomez-Mayordomo i wsp., 2020).

Do tej pory opublikowano jedynie pojedyncze opisy przypadków pacjentów z COVID-19 leczonych nowymi DMT: w przypadku kladrybiny opisano pojedyncze przypadki z łagodnym przebiegiem (De Angelis i wsp., 2020), ale również przypadek pacjenta z istotną limfopenią powikłaną ciężkim zapaleniem płuc (Dersch i wsp., 2020); łagodny przebieg COVID-19 u pacjentów leczonych alemtuzumabem (Carandini i wsp., 2020; Fernández-Díaz i wsp., 2020) oraz okrelizumabem (Novi i wsp., 2020; Ghajarzadeh i wsp., 2020; Meca-Lallana i wsp., 2020).

Tymczasem jeden z ostatnich raportów, dotyczący 776 pacjentów z SM i COVID-19, wykazał, że u pacjentów leczonych przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 (rytuksimab lub okrelizumab) większe było ryzyko hospitalizacji, przyjęcia do oddziału intensywnej opieki czy wdrożenia wentylacji, ale nie zgonu (Simpson-Yap, 2020). Ryzyko to było zwiększone głównie w przypadku rytuksimabu, w Polsce natomiast jedynie okrelizumab jest zarejestrowany w leczeniu SM.

Podobnie jak w poprzednich zestawieniach czynniki wpływające na hospitalizację i cięższy przebieg infekcji, włącznie ze zgonem, to starszy wiek pacjentów oraz wyższy stopień niepełnosprawności, natomiast żaden z DMT nie był związany z większą śmiertelnością. (Simpson-Yap, 2020).

Większą grupę pacjentów z SM leczonych okrelizumabem obejmuje również praca włoskich badaczy, w której na 74 pacjentów z potwierdzonym COVID-19 jedynie 5 osób miało ciężki przebieg choroby (Hughes i wsp., 2020).

Pojedyncze opisy pacjentów z zakażeniem powikłanym zgonem leczonych wcześniej DMT dotyczą głównie pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze lub otyłość (przypadek pacjentki leczonej natalizumabem), (Rimmer i wsp., 2020).

Obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem w leczeniu COVID-19 także innych niż interferony terapii SM, w tym fingolimodu, którego działanie miałyby polegać m.in. na zmniejszeniu rekrutacji makrofagów do płuc, co wpływałoby na zmniejszenie burzy cytokinowej (Kloc, 2020).

Należy zaznaczyć, że opisane przez nas powyższe dwa przypadki stanowią dwa z trzech potwierdzonych zakażeń COVID-19 w populacji ponad 600 pacjentów z SM leczonych terapiami modyfikującymi przebieg choroby w naszym ośrodku. Pozostaje niejasne, czy skrajnie niska zapadalność na COVID-19 wśród naszych pacjentów z SM związana jest z wyższą świadomością i rygorystycznym przestrzeganiem zasad zapobiegania infekcji, z leczeniem immunologicznym, niską częstością przeprowadzenia testów, czy też asymptotycznym przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2 w grupie naszych pacjentów.

Dotychczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania DMT najczęściej opierają się na małych grupach pacjentów, niemniej wydaje się, że o ile u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi decyzję należy podejmować ostrożnie, to u młodszych osób, bez obciążeń internistycznych, za to z agresywnym przebiegiem SM, włączenie skutecznych DMT powinno mieć większe znaczenie niż ryzyko związane z potencjalnym zakażeniem SARS-CoV-2.

Zatem nadal widzimy konieczność pilnego wdrożenia terapii u pacjentów ze świeżo rozpoznany SM, wymagającym bardzo pilnego (agresywna postać) lub pilnego włączenia terapii. Nadal mamy pacjentów, u których choroba jest wysoce aktywna pomimo terapii, którzy wymagają wzmocnienia leczenia. Pojawił się tylko jeden dodatkowy czynnik, który należy brać pod uwagę podczas decyzji terapeutycznych – ryzyko zakażenia SARS-CoV-2.

W momencie akceptacji pracy do druku (21.11.2020 roku) trafili już do nas na obserwację następujący pacjent z potwierdzonym PCR zakażeniem COVID-19: trzej leczeni natalizumabem, dwaj kladrybiną, jeden teriflunomidem, trzej octanem glatirameru, trzej fumaranem dimetylu, jeden fingolimodem, jeden INF-β1a i dwaj INF-β1b. Warto dodać, że nikt nie był z powodu COVID-19 hospitalizowany i u większości choroba miała przebieg lekki lub bezobjawowy. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

KK – data collection and interpretation, literature search, preparation of the article, acceptance of the final article version / zebranie danych i ich interpretacja, zebranie piśmiennictwa, opracowanie tekstu, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

ET-K – data collection and interpretation, acceptance of the final article version / zebranie danych i ich interpretacja, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

AK-Ł – conceptual work, data collection and interpretation, content supervision, acceptance of the final article version / koncepcja i projekt pracy, zebranie danych i interpretacja, nadzór merytoryczny, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania

References / Piśmiennictwo

- Amor S, Baker D, Khoury SJ, Schmierer K, Giovanonni G. SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis: Not All Immune Depleting DMTs are Equal or Bad. *Ann Neurol*. 2020 Jun;87(6):794-797.
- Bartosik-Psujek H, Adamczyk-Sowa M, Kalinowska A, Kułakowska A. Stanowisko dot. leczenia SM w przypadku ryzyka zakażenia koronawirusem wywołującym COVID-19. *Pol. Przegl. Neurol* 2020;16(1):59-61.
- Bollo L, Guerra T, Bavaro DF, Monno L, Saracino A, Angarano G, Paolicelli D *et al*. Seroconversion and indolent course of COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod and teriflunomide. *J Neurol Sci*. 2020 Jul 4;416:117011.
- Carandini T, Pietroboni AM, Sacchi L, De Riz MA, Pozzato M, Arighi A *et al*. Alemtuzumab in multiple sclerosis during the COVID-19 pandemic: A mild uncomplicated infection despite intense immunosuppression. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1268-1269.
- Ciardi MR, Zingaropoli MA, Pasculli P, Perri V, Tartaglia M, Valeri S, Russo G, Conte A, Mastroianni CM. The peripheral blood immune cell profile in a teriflunomide-treated multiple sclerosis patient with COVID-19 pneumonia. *J Neuroimmunol*. 2020 Jul 15;346:577323. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577323.
- De Angelis M, Petracca M, Lanzillo R, Brescia Morra V, Moccia M. Mild or no COVID-19 symptoms in cladribine-treated multiple sclerosis: Two cases and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug 16;45:102452.
- Dersch R, Wehrum T, Fähndrich S, Engelhardt M, Rauer S, Berger B. COVID-19 pneumonia in a multiple sclerosis patient with severe lymphopenia due to recent cladribine treatment. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1264-1266. doi: 10.1177/1352458520943783.
- Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, García-García JG, Palao M, Romero-Sánchez CM, Segura T. COVID-19 and multiple

- sclerosis: A description of two cases on alemtuzumab [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;45:102402. doi:10.1016/j.msard.2020.102402.
9. García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B *et al.* Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients. *Front Neurol.* 2020 Jul 7;11:781.
 10. Gemcioglu E, Davutoglu M, Ozdemir EE, Erden A. Are type 1 interferons treatment in Multiple Sclerosis as a potential therapy against COVID-19? *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul; 42:102196. doi: 10.1016/j.msard.2020.102196.
 11. Ghajarzadeh M, Mirmosayyeb O, Barzegar M, Nehzat N, Vaheb S, Shaygannejad V *et al.* Favorable outcome after COVID-19 infection in a multiple sclerosis patient initiated on ocrelizumab during the pandemic. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Aug;43:102222.
 12. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr;39:102073.
 13. Gomez-Mayordomo, V, Montero-Escribano, P, Matías-Guiu, JA, González-García, N, Porta-Etessam, J, Matías-Guiu, J. Clinical exacerbation of SARS-CoV2 infection after fingolimod withdrawal. *J Med Virol.* 2020;1-4.
 14. Hughes R, Pedotti R, Koendgen H. COVID-19 in persons with multiple sclerosis treated with ocrelizumab – a pharmacovigilance case series. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020.
 15. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Dwyer MG, Zivadinov R. Infections vaccines and autoimmunity: a multiple sclerosis perspective. *Vaccines* 2020 8(1): 50.
 16. Kloc M, Ghobrial RM. The multiple sclerosis (MS) drugs as a potential treatment of ARDS in COVID-19 patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul 31;45:102437.
 17. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1200-1204.
 18. Loonstra FC, Hoitsma E, van Kempen ZLE, Killestein J, Mostert JP. COVID-19 in multiple sclerosis: The Dutch experience. *Mult Scler.* 2020;26(10):1256-1260.
 19. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 26;77(9):1-10.
 20. Mantero V, Abate L, Basilico P, Balgera R, Salmaggi A, Nourbakhsh B *et al.* COVID-19 in dimethyl fumarate-treated patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2020 Jun 25:1-3. (a)
 21. Mantero V, Baroncini D, Balgera R, Guaschino C, Basilico P, Annovazzi P *et al.* Mild COVID-19 infection in a group of teriflunomide-treated patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2020 Aug 31:1-2. (b)
 22. Meca-Lallana V, Aguirre C, Beatrizdel Río, Gardeñoso L, Alarcón T, Vivancos J. COVID-19 in 7 multiple sclerosis patients in treatment with ANTI-CD20 therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jun 15;44:102306.
 23. Novi G, Mikulska M, Briano F, Toscanini F, Tazza F, Uccelli A *et al.* COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role? *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jul;42:102120.
 24. Rimmer K, Farber R, Thakur K, Braverman G, Podolsky D, Sutherland L *et al.* Fatal COVID-19 in an MS patient on natalizumab: A case report. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2020 Aug 10;6(3):2055217320942931.
 25. Severa M, Farina C, Salvetti M, Coccia EM. Three Decades of Interferon- β in Multiple Sclerosis: Can We Repurpose This Information for the Management of SARS-CoV2 Infection? *Front Immunol.* 2020 Jun 18;11:1459.
 26. Simpson-Yap S. First results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative suggest anti-CD20 DMTs are associated with worse COVID-19 outcomes. *MSVirtual 2020.* Abstract SS02.04.
 27. Sormani MP. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2020; doi: 10.1016/S1474-4422(20)30147-2.
 28. Thakolwiboon S, Zhao-Fleming H, Pan J, Scott JK, Shoji E, Sohn G *et al.* Disease-Modifying Therapies During the COVID-19 Outbreak: A Narrative Review of International and National Recommendations. *Int J MS Care.* 2020 Jul-Aug;22(4):151-157.
 29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Lancet.* (2020) 395:1054–62.