



Očkování proti SARS-CoV-2 u pacientů s roztroušenou sklerózou

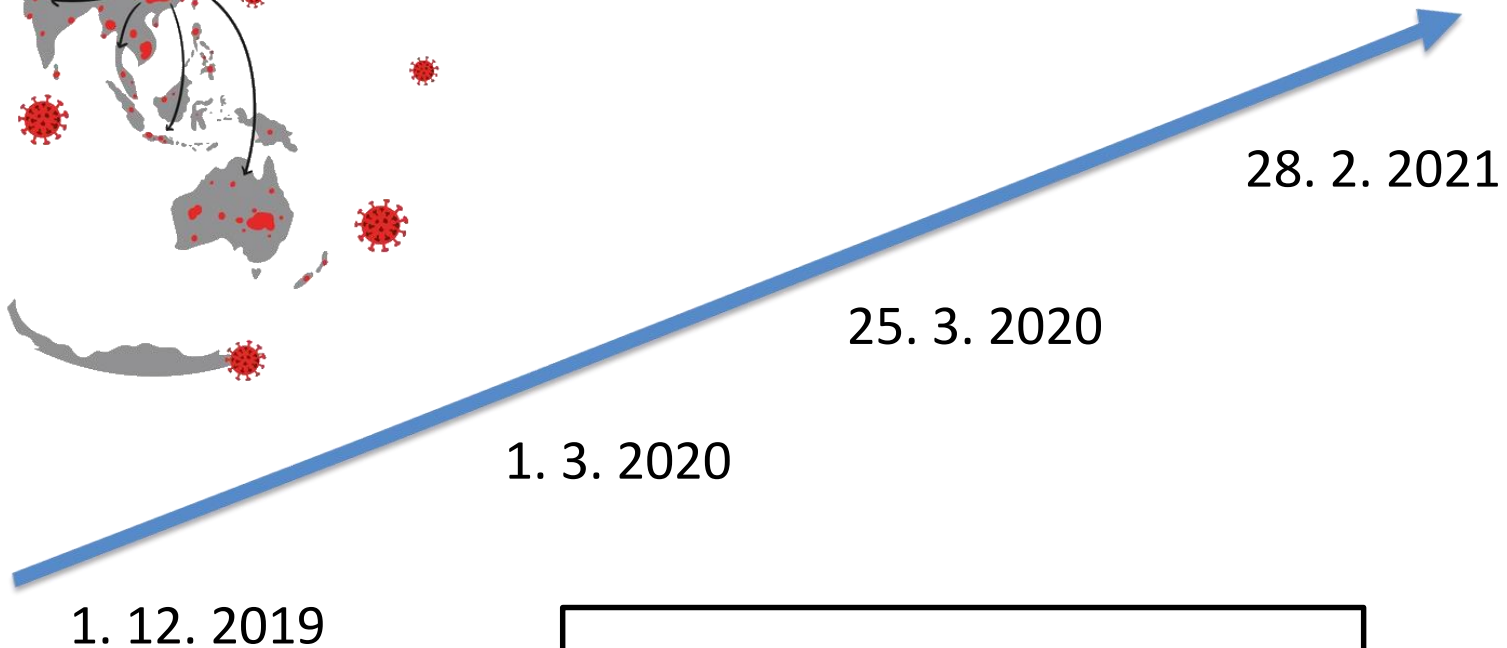
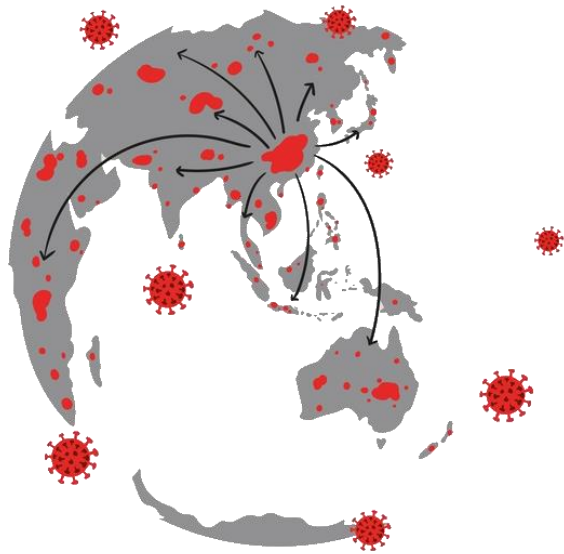
Eva Kubala Havrdová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova

a

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

COVID-19



1099 LAB + RS (958)

19 LAB + NMOSD (13)

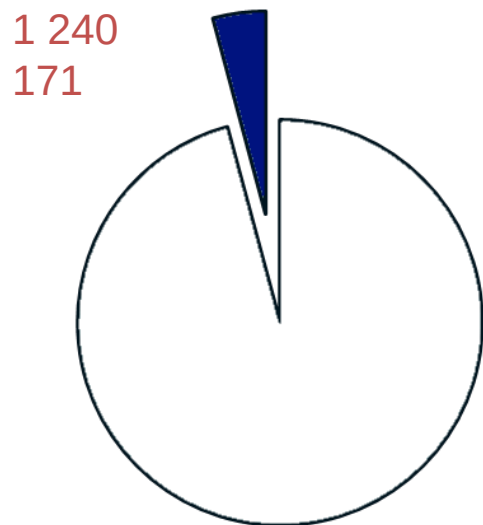




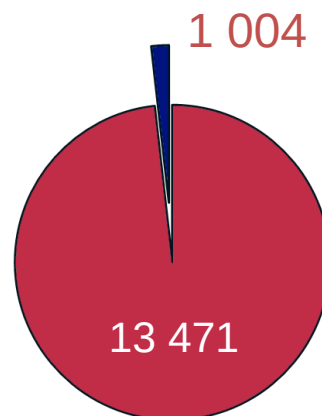
1. Riziko infekce/těžšího průběhu u pacientů s RS?
Ataky po prodělané infekci?
2. Nejrizikovější pacienti?
3. Vliv terapie?
4. Bude možné a bezpečné očkování? Bude se to lišit u jednotlivých druhů terapie?



1. POROVNÁNÍ SE ZDRAVOU POPULACÍ



12
%
COVID-19 v ČR



7,5 %
COVID-19 u pacientů s RS v
ČR

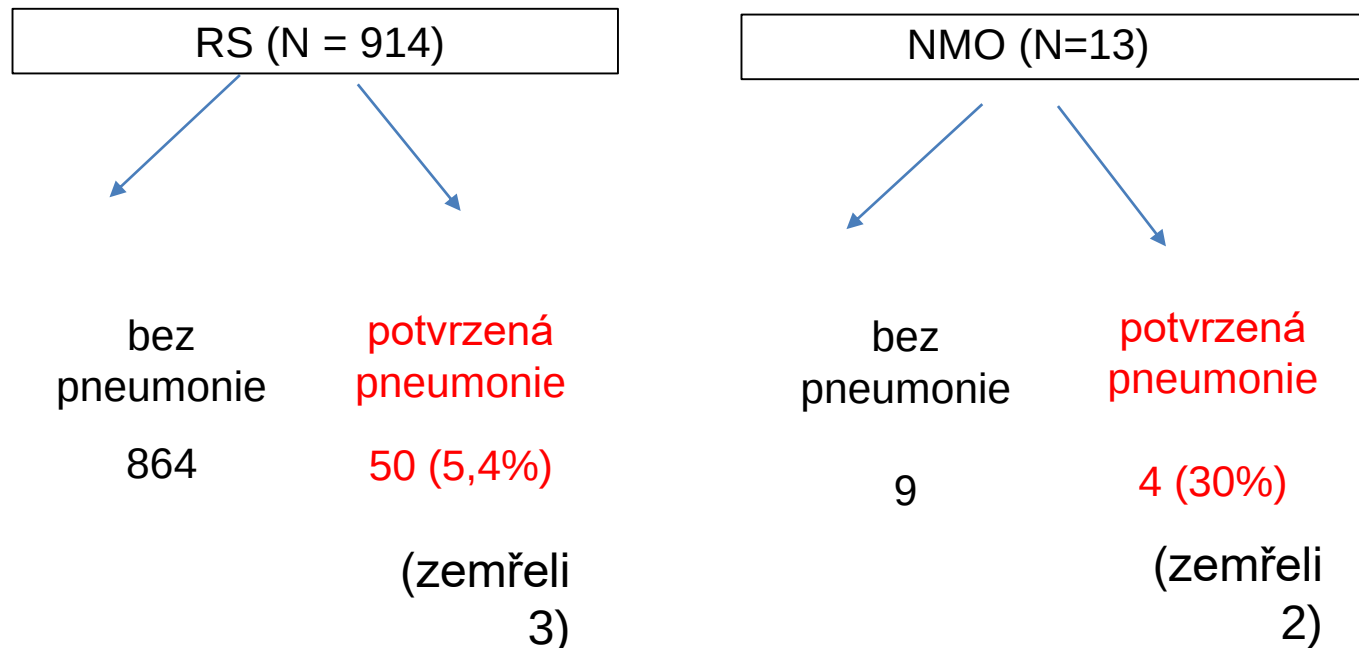
<https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>

Pacienti s RS nejsou k infekci náchylnější



2. RIZIKOVÝ PACIENT?

3. VLIV TERAPIE?



Rizika: **věk** (p 0,001), BMI (p 0,033), **léčba antiCD-20** (p 0,001), SoluMedrol podaný před méně než 2 měsíci (p 0,041), **tíže invalidity**



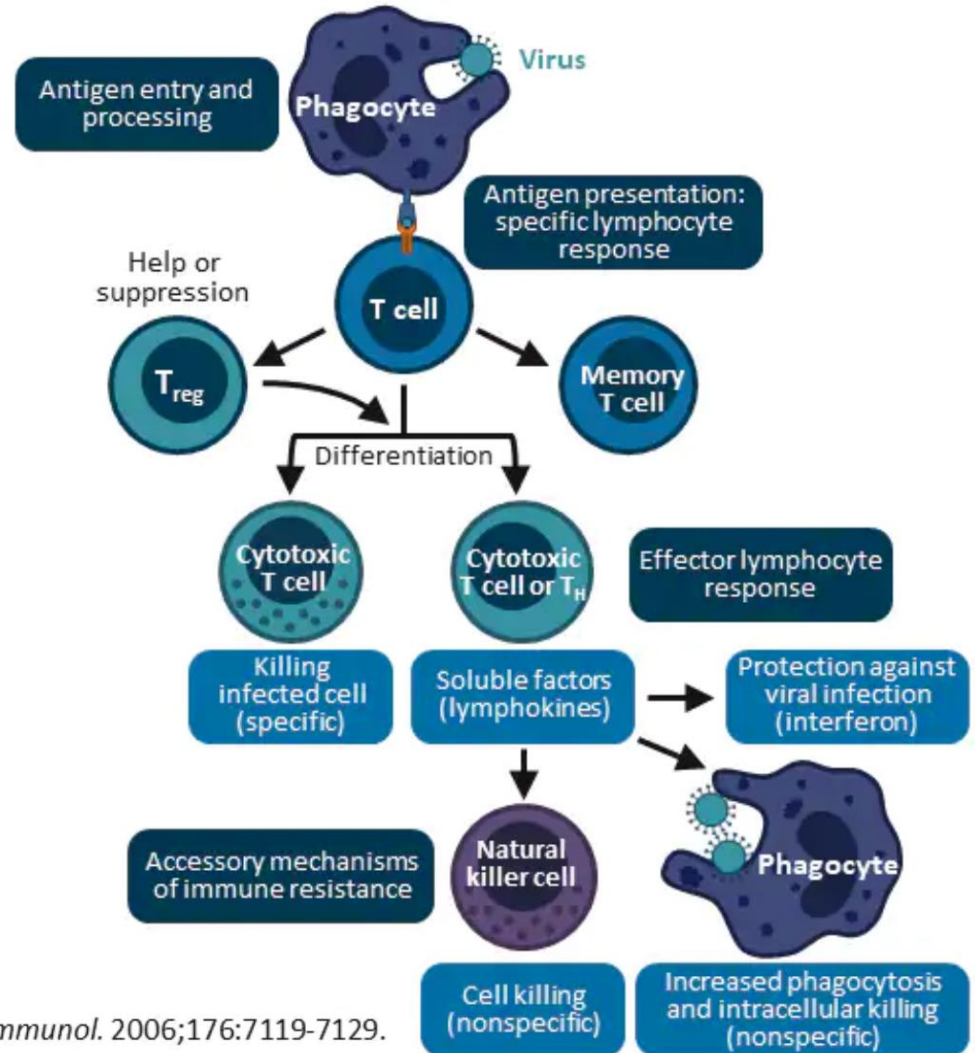
Vliv infekce na průběh RS

- Časté ataky po infekcích
- Infekce aktivuje imunitní systém – tím i lymfocyty odpovědné za aktivaci RS
- Časté virové infekce u RS = herpetické (VZV, HSV1, HSV2, **EBV**, CMV, HHV6 – často reaktivované imunosupresivní léčbou), hepatitis B (reaktivace při antiCD20), HPV (reaktivace při S1P modulátorech, alemtuzumabu), viry v živých/atenuovaných vakcínách
- První část odpovědi na virovou infekci – vrozená imunita
- Stimulace protilátkové odpovědi interferonem typu I (alfa, beta)



Adaptivní imunitní odpověď na virovou infekci

- Protilátková odpověď^a
 - Blokuje vstup/vazbu viru
 - Brání reinfekci a šíření viru
- Cytotoxická T buněčná odpověď
 - CD8+ rozpoznávají virové peptidy exprimované na MHC I^a
 - Zabíjejí infikované buňky, pokud jsou stimulovány CD4 T_H
 - Některé terapie RS cílí na CD4 a CD8+ lymfocyty^b



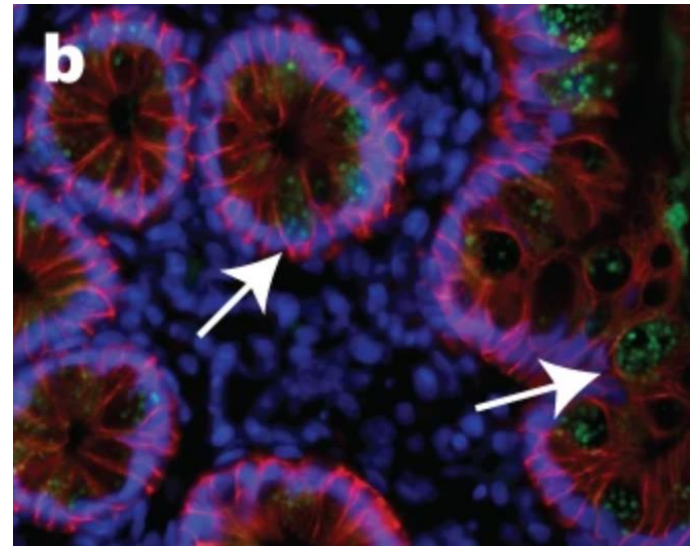
a. Baron S, et al. *Immune Defenses*. 1996; b. Tennakoon DK, et al. *J Immunol*. 2006;176:7119-7129.



Vývoj protilátkové odpovědi

- SARS-CoV-2 antigen perzistuje ve tkáních v podobě imunitních komplexů na folikulárních dendritických buňkách řadu týdnů a umožňuje somatické mutace s vývojem širší protilátkové odpovědi v řadu měsíců
- U řady pacientů perzistuje i ve střevním epitelu (enterocyty 4 m. po infekci)

Paměťové B lymfocyty se vyvíjejí v prvních 6 měsících po infekci – tato paměťová odpověď je zásadní pro ochranu a vakcinační odpověď



Gaebler C et al. *Nature* **591**, 639–644 (2021)



Potenciální výhody léků pro RS



© Medscape, LLC

IFN- β

Downregulation of proinflammatory cytokines^[a]

- Phase 2 study: COVID-19 symptom alleviation, decreased duration of viral shedding and hospitalization with IFN- β in combination with lopinavir/ritonavir^[b]

SP1R modulators

Sequestration of naive and central memory T cells, sparing effector memory T cells^[a]

- Active open-label study with fingolimod (NCT04280588)

Fumarates

Block proinflammatory cytokine production, inhibit macrophage function^[a]

Glatiramer acetate

Promotes Th1 to Th2 anti-inflammatory shift^[a]

Teriflunomide

Downregulation of IL-1, IL-6, TNF α from activated macrophages^[a]

a. Berger JR, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:1-8; b. Hung IF, et al. *Lancet*. 2020;395:1695-1704.



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd

1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Interferon beta, glatiramer acetát

- Většinou používány v počátku nemoci (CIS, relabující RS)
- Výhodné pro ženy plánující těhotenství
- Nemají vliv na kvalitu imunitní odpovědi
- Počet infekcí není zvýšen
- Zdá se, že IFNB chrání před těžším průběhem COVID19
- Koronaviry potlačují typ odpovědi IFN I interferencí s PRRs nebo se signální cestou pro odpověď typu IFN I
- **U pacientů s těžkým průběhem COVID19 byla identifikována vrozená porucha cesty typu I IFN** (charakterizovaná žádnou IFNB a nízkou IFNA produkcí a odpovědí a vysokou virovou náloží, zvýšením TNFa, IL6 (zánět s aktivací NFκB)
- **NENÍ TŘEBA ŽÁDNÝCH OPATŘENÍ PŘED OČKOVÁNÍM**

J. Hadjadj *et al.*, Science 10.1126/science.abc6027 (2020)
Jamilloux Y et al. Autoimmunity Reviews 19 (2020) 102567



Teriflunomid

- Vede k cytostáze v T a B lymfocytech pomocí selektivní inhibice DHODH (dihydroorotát dehydrogenáza)
 - DHODH je klíčový mitochondriální enzym v *de novo* syntéze pyrimidinů, která je nutná pro rychle se dělící lymfocyty
- Virová replikace vyžaduje hostitelské zdroje, aby mohl být vytvářen virový protein a replikován virový DNA/RNA genom
- Teriflunomid vede k zastavení G1/S fáze, což brání virové replikaci
- Prokázáno snížení virové nálože (HSV1, BKV, CMV)
- **NENÍ TŘEBA ŽÁDNÝCH OPATŘENÍ PŘED OČKOVÁNÍM**



Dimethyl fumarát

- Nezvyšuje nebezpečí horšího průběhu COVID19
- Redukuje virovou replikaci i zánět
- K těžké lymfopenii dochází vzácně, stejně tak k oportunním infekcím (PML)
- Obecně je zvýšen počet infekcí jen minimálně
- Snižuje tvorbu prozánětlivých cytokinů, omezuje tedy možnost cytokinové bouře
- NRF2 snižuje tvorbu IL-1 (antioxidační cesta přes NRF2 je v plicích pacientů s COVIDem suprimována)
- **NENÍ TŘEBA ŽÁDNÝCH OPATŘENÍ PŘED OČKOVÁNÍM**

Mantero V et al. [J Neurol](#). 2020 Jun 25 : 1–3.

Olagnier D et al. [Nature Communications](#) volume 11,

Article number: 4938 (2020)



Modulátory S1P receptorů (fingolimod, siponimod)

- Lymfopenie je mechanismem účinku
- U léčených pacientů jsou **obecně zvýšeny infekce** dolních cest dýchacích a herpetické infekce, vzácně PML
- Přes naše očekávání nezvyšuje nebezpečí horšího průběhu COVID19, naopak
- Zkoušeny k omezení cytokinové bouře
- **Nevysazovat terapii, hrozí rebound fenomén!**
- Zahájení terapie 4 týdny po dokončeném očkování za přísných podmínek dodržení protiepidemických opatření
- **NENÍ TŘEBA ŽÁDNÝCH OPATŘENÍ PŘED OČKOVÁNÍM**

Barzegar M et al: Neurol Neuroimmunol
Neuroinflamm Jul 2020, 7 (4) e753



Natalizumab

- Zásadním způsobem neovlivňuje celkovou imunitu, může mít vliv na bariérové funkce (mozek, střevo)
- Buněčná ani protilátková imunitní odpověď není ovlivněna
- SARS-CoV-2 může kromě ACE2 použít i integriny pro vstup do buněk
- Nezhoršuje průběh COVID19
- Vysazení může vést k rebound fenoménu
- Doporučen EID (extended interval dosing), i proto, aby byla umožněna eventuální lepší clearance viru z CNS
- Mezinárodní doporučení radí použít i tam, kde se počítalo se zahájením léčby jinými léky pro RS s vyšší aktivitou (neřeší však další průběh léčby !)
- **NENÍ TŘEBA ŽÁDNÝCH OPATŘENÍ PŘED OČKOVÁNÍM**

Aguirre C et al. MSARD 2020 Jun 3;44:102250.



Kladribin

- Přechodné snížení počtu T i B lymfocytů, repopulace
- Zvýšení počtu běžných infekcí v prvních měsících po podání, zvl. herpetických
- Nezhoršuje průběh COVID19
- Zahájení léčby a podání druhého pulzu naplánovat dle MÍSTNÍ epidemiologické situace, 2. aplikaci lze v případě nutnosti oddálit
- Sledovat lymfopenii
- Očkování: při vzestupu lymfocytů alespoň nad 800 (většinou do 3 měsíců po poslední tabletě pulsu)



Alemtuzumab (antiCD52)

- Přechodná likvidace T i B lymfocytů, repopulace
- Zvýšení počtu **běžných infekcí** v prvních měsících po podání, zvl. herpetických (preventivně acyklovir)
- Nutná řada opatření k bezpečnému podání včetně dietních opatření, sledování KV parametrů
- Zdá se (není ovšem dostatek dat), že nezhoršuje průběh COVID19 (a to ani při výskytu bezprostředně po aplikaci)
- Zřejmě díky omezení cytokinové bouře
- Přísná protiepidemická opatření po aplikaci nejméně měsíc
- Rozvolnění farmakovigilančních odběrů k omezení cestování pacienta do zdrav. zařízení (pacient musí být poučen o NÚ a sledovat pečlivě příznaky !)
- **Pokud lze čekat s podáním, očkovat před ním (první infuze 4 týdny po dokončení očkování), jinak při vzestupu lymfocytů alespoň nad 800 (většinou po 6 měsících)**

Fernandez-Diaz E et al. Mult Scler Relat Disord. 2020 Jul 17;45:102402.



AntiCD20 (ocrelizumab, rituximab)

(aplikace jednou za 6 měsíců)

- Likvidace **B lymfocytů** v cirkulaci, snížená protilátková odpověď
- U léčených pacientů jsou obecně zvýšeny běžné infekce, vzácně těžší
- Zkušenosti s léčbou pacientů s RS ukazují spíše horší průběh COVID19, použití je však zčásti u jiné populace (primární progrese, NMO – vyšší věk, vyšší invalidita)
- **OČKOVÁNÍ TŘEBA NAČASOVAT 5 MĚSÍCŮ PO POSLEDNÍ INFUZI** – většinou v rámci center



SARS-CoV-2 a mitoxantron, cyklofosfamid a AHSCT

- Nejsou dostatečná data ani o průběhu COVID19 ani o efektivitě očkování $\Rightarrow$ očkovat, je-li absolutní počet lymfocytů alespoň 1000 a je-li nepřítomná infekce
- Většinou jde o starší pacienty s těžší invaliditou
- Mitoxantron a cyklofosfamid není doporučeno podávat v době pandemie pro nebezpečí výskytu nejen COVID19, ale především dalších závažných infekcí spojených s těmito léčebnými režimy
- **Vždy nutno zvážit poměr rizika/benefitu !**



Kortikoidy

- Léčit relaps? Horší průběh COVID po vysokodávkovaných kortikoidech?
- Odlišit pseudorelaps
- Zvážit nutnost omezit aktivitu RS, která pacienta ohrožuje ztrátou tkáně CNS
- Provést testování na SARS-Cov-2 před podáním kortikoidů
- Ponechat pacienta v izolaci (v PN) alespoň po dobu 2 týdnů (záleží na místní epidemiologické situaci)
- Preferováno je orální podávání a telemedicína při sledování efektu

Segamarchi C et al. Multiple Sclerosis and Related Disorders 46 (2020) 102449



Doporučení pro očkování pacientů s RS

- Očkovat ve stabilizovaném stavu (nejdříve měsíc po atace léčené kortikoidy)
- Vyloučení infekce (včetně COVID19)
- Dostatečný pitný režim
- U pacientů s koagulační vadou krýt LMWH, event. zvážit Anopyrin 100mg
- U pacientů s jakoukoli alergií antihistaminikum půl hodiny před očkováním
- Včasné podání NSAID při výskytu chřipkových symptomů či preventivně
- Chlazení místa vpichu
- 3 dny fyzického šetření



Odpovědnost pacientů v době pandemie

- Ochrana dýchacích cest
- Mytí rukou, dezinfekce
- Zůstat doma, necítím-li se dobře, testování
- Vitamin C a D
- Omezit zbytečné cesty
- Co nejvíce věcí vyřídit s ošetřujícími lékaři telefonicky, přesto při relapsu návštěva u neurologa nutná, nezanedbávat příznaky či NÚ

Charoenngam N and Holick MF. Nutrients 2020 Jul; 12(7): 2097.
MSIF recommendations, update Ost 2020





Děkuji za
pozornost

Tým Centra pro demyelinizační onemocnění 1.LF UK a VFN Praha



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze