

# Okužbe in cepljenje bolnikov z MS

doc. dr. sc. Ines Lazibat, dr. med., specialistka

## Uvod

Število obolelih za multiplo sklerozo (MS) nenehno narašča. Epidemiološki podatki kažejo, da je v Sloveniji med 3000 in 3500 oseb z MS, kronično vnetno in degenerativno boleznijo osrednjega živčnega sistema, ki se najpogosteje diagnosticira pri mlajših odraslih med dvajsetim in štiridesetim letom. Dojemanje MS kot kronično onesposabljalno nevrološke bolezni, ki lahko posledično poslabša bolnikovo telesno in duševno delovanje, se je bistveno spremenilo, odkar lahko uporabimo specifično zdravljenje z zdravili, ki spreminjajo potek bolezni (angl. *disease modifying therapy*, DMT). Njihova uporaba bistveno zmanjšuje tveganje za nastanek novih nevroloških primanjkljajev ter novih demielinizirajočih poškodb možganov in hrbtenjače, pravočasna terapija z DMT pa lahko pri bolnikih prepreči tudi razvoj invalidnosti. Zdravila, ki spreminjajo potek MS, lahko razdelimo na zdravila prve linije, ki so varnejša in imajo zmernejši učinek, v primeru še vedno prisotne aktivnosti bolezni pa preidemo na zdravila drugega reda, ki so učinkovitejša, vendar je pri njih večja možnost razvoja neželenih učinkov. Ker lahko ta zdravila vplivajo na sposobnost imunskega odziva na okužbe, se postavlja vprašanje, ali zaradi izpostavljenosti DMT obstaja povečano tveganje za okužbe.

## Tveganje za okužbo pri uporabi DMT za zdravljenje MS

Organizem se pred patogenimi mikroorganizmi (npr. bakterijami, virusi, paraziti ipd.) brani tako, da sproži imunski odgovor, ki lahko vključuje protitelesa, imunske celice in različne imunske mediatorje. Najpomembnejše celice specifičnega imunskega odgovora so limfociti, ki jih je več vrst in lahko prepoznajo posamezne dele mikroorganizmov, imenovane antigeni, prek specifičnih receptorjev, ki se na antigene vežejo po načelu ujemanja.

**Specifičen, prek limfocitov posredovan imunski odziv, je še posebej učinkovit, ker je usmerjen na antigene točno določenega virusa, poleg tega pa si prepoznavanje teh antigenov »zapomni« v obliki imunskega spomina.**

Zaradi spremembe vsakodnevne klinične prakse in uvedbe vsevečjega števila zdravil, ki spreminjajo potek MS, se je pojavila bojazen pred povečanim tveganjem za okužbo pri ljudeh z MS na terapiji z DMT. Študije, ki so ocenjevale dolgoročno tveganje za okužbo pri uporabi DMT, kažejo, da je uporaba DMT na splošno varna, pri čemer je stopnja varnosti odvisna od posameznega zdravila in njegovega mehanizma delovanja. Večina DMT lahko povzroči zmanjšanje števila limfocitov, kar je pomembno pri ocenjevanju tveganja za razvoj okužbe.

Ocenjuje se, da izpostavljenost imunomodulatornim **zdravilom prve linije (razen zdravil proti CD20)** ni povezana s povečanim tveganjem za okužbo, ker ta zdravila pri večini bolnikov ne povzročajo značilnega zmanjšanja števila limfocitov. Izpostavljenost **zdravilom druge linije** pa je lahko povezana s povečanim tveganjem za okužbo, zato je potrebno že na začetku zdravljenja in kakor tudi med samim zdravljenjem natančno oceniti razmerje med tveganjem in koristmi.

## Tveganje za okužbo z virusom SARS-CoV-2 pri osebah z MS, ki prejemajo DMT

V okoliščinah aktualne pandemije virusa SARS-CoV-2 predstavlja zdravljenje oseb z MS z zdravili, ki spreminjajo potek bolezni, precejšen izziv. Čeprav do sedaj še ni znanstvenih dokazov, da so bolniki z MS izpostavljeni večjemu tveganju za okužbo z virusom SARS-CoV-2 oziroma težji obliki te bolezni, je ugotovljeno, da lahko osebe z MS zbolijo za COVID-19 prav tako kot zdravi ljudje. Podatki iz zbirk obolelih za MS iz različnih držav kažejo, da so pri bolnikih z MS dejavniki tveganja za razvoj hude oblike COVID-19 s slabim izidom visoka starost, kajenje, debelost, spremljajoče bolezni (pljučne bolezni, hipertenzija, sladkorna bolezen itn.) in visoka stopnja nevrološke prizadetosti. Imunomodulatorna zdravila prve linije veljajo za varna in se lahko uporabljajo tudi pri visoki stopnji okužbe prebivalstva. Analiza podatkov o poteku okužbe z virusom SARS-Cov-2 pri bolnikih z MS na svetovni ravni kaže, da zdravljenje z zdravili proti CD20 povečuje tveganje za razvoj hude oblike bolezni COVID-19. Vendar pa najnovejši podatki iz ZDA o poteku okužbe z virusom SARS-CoV-2 pri ljudeh z MS, zdravljenih z DMT, ne kažejo nikakršne povezave med posameznim zdravilom in slabim izidom okužbe z virusom SARS-CoV-2. Kot nepovezani dejavniki za slab izid se namreč navajajo visoka starost, spremljajoče bolezni in visoka stopnja nevrološke prizadetosti. Prav tako velja opozoriti, da je treba poleg tveganja okužbe z virusom SARS-CoV-2 upoštevati tudi tveganje nezdravljenja MS oziroma tveganje prekinitve zdravljenja z DMT, kar lahko povzroči ponovitev bolezni. Zato je potreben individualen in proaktiven pristop k zdravljenju glede na bolnikove posebnosti, njegovo starost, aktivnost bolezni, morebitne spremljajoče bolezni in njegovo socialno anamnezo.

## Cepljenje in MS

**Eden najučinkovitejših načinov za morebitno preprečevanje okužb je imunizacija s cepljenjem.** Nekatere okužbe, za katere je znano, da povečujejo tveganje za ponovitev bolezni in pospešujejo napredovanje MS, je mogoče preprečiti s cepljenjem. Zato je treba vse novo diagnosticirane osebe z MS serološko testirati za bolezni, ki jih je mogoče preprečiti s cepljenjem, in jih ob negativnem izvidu cepiti, zlasti proti virusu varicella zoster in virusu hepatitisa B. Seveda se porajajo nekateri dvomi glede cepljenja, ki se nanašajo predvsem na vprašanje, ali lahko cepljenje povzroči nastanek MS oziroma ali se lahko MS poslabša. Na splošno lahko rečemo, da cepiva niso povezana s povečanim tveganjem za razvoj MS ali za ponovitev bolezni po cepljenju, vključno s cepivi proti hepatitisu B, humanemu papiloma virusu (HPV) in gripi. Edino cepivo, pri katerem ni mogoče izključiti povečanega tveganja ponovitve bolezni po cepljenju, je cepivo proti rumeni mrzlici, ki je živo (oslabljeno) cepivo. Vendar bi se morale osebe z MS, ki jemljejo DMT, imunizaciji z živimi oslabljenimi cepivi izogibati, pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili druge linije, pa je uporaba živih oslabljenih cepiv prepovedana.

Priporočila za cepljenje oseb z MS so povezana s posameznimi zdravili, ki spreminjajo potek bolezni. Imunomodulatorna zdravila se med seboj razlikujejo, zato se razlikujejo tudi priporočila za cepljenje pred uporabo DMT, med njo ali po njej. O cepljenju odloča zdravnik skladno s smernicami za cepljenje bolnikov, zdravljenih z zdravili, ki spreminjajo potek bolezni.

Pomembno je poudariti, da je cepljenje proti sezonski gripi priporočljivo za vse osebe z MS. Priporočila se tudi cepljenje proti okužbi z virusom SARS-CoV-2, razen če obstaja jasna kontraindikacija (npr. anafilaktične reakcije v anamnezi).

### Viri:

1. Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:88.
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;19:481-482.
3. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Vaccinable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93:584-594.
4. Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M et al. Infections, Vaccines and Autoimmunity: A Multiple Sclerosis Perspective. *Vaccines (Basel)* 2020;8:50.
5. Riva A, Barcella V, Benatti SV et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2020 Sep 17;1352458520952310
6. Amber Salter, Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis
7. R. Persson, Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study
8. Sara Ghaderi, Hospitalization following influenza infection and pandemic vaccination in multiple sclerosis patients: a nationwide population-based registry study from Norway
9. Multiple Sclerosis and Related Disorders
10. Micha Loebermann, Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis
11. Dejan Jakimovski, Infections, Vaccines and Autoimmunity: A Multiple Sclerosis Perspective
12. Jeyanathan M, Afkhami S, Sma III F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 615-632.
13. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102439.
14. Cepljenje nosečnic, žensk v času nosečnosti in doječih mater proti COVID-19. Dostopno na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje\\_nosecnic\\_3.doza.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/cepljenje_nosecnic_3.doza.pdf), dostopano: februar 2022.