

## DS I COVID-19

U suradnji sa zdravstvenim djelatnicima i Dravet organizacijama iz Italije, Francuske i Španjolske uspješno smo proveli anketu o utjecaju karantene za vrijeme pandemije COVID-19 na oboljele od sindroma Dravet i njihove obitelji te objavili rad u jednom od vodećih svjetskih znanstvenih časopisa (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/epi4.12464>)!

### **Utjecaj COVID-19 karantene na oboljele od sindroma Dravet i njihove obitelji (*Impact of the COVID-19 lockdown on patients and families with Dravet syndrome*)**

Autori: Isabella Brambilla, José Ángel Aibar, Anne Sophie Hallet, Irena Bibić, Elena Cardenal-Muñoz, Igor Prpić, Francesca Darra, Nicola Specchio, Rima Nabbout

Objavljeno: 2. siječnja 2021. godine

#### **Sažetak**

Istražili smo utjecaj pandemije COVID-a-19 na oboljele sa sindromom Dravet (DS) i njihove obitelji. S europskim organizacijama oboljelih smo razvili *online* anketu na 10 jezika za ispitivanje zdravstvenog stanja, ponašanja, osobne zaštite i zdravstvenih usluga prije i nakon karantene. Otprilike 538 europskih članova organizacija oboljelih je primilo elektroničke pozivnice. Anketa je trajala od 14. travnja do 17. svibnja 2020. s prikupljenih 219 odgovora, a srednja dob je iznosila 9 godina i 10 mjeseci. Zaštita od infekcije često se koristila i prije COVID-a-19, ali je 88% dodalo korištenje maski za lice u skladu s preporukama za pandemiju. Samo je jedan oboljeli bio pozitivan na COVID-19. Većina je imala stabilnu epilepsiju tijekom karantene, a nekoliko je obitelji (4%) trebalo hitnu pomoć. Međutim, poremećaj ponašanja se pogoršao u više od jedne trećine oboljelih, bez obzira na promjene epilepsije. Polovica termina zakazanih prije zatvaranja je odgođeno; 12 oboljelih (11%) je imalo zakazane termine, a 39 (36%) konzultacije na daljinu. Ispitanici su pozitivno prihvatili konzultacije na daljinu. Polovica ispitanika nije bila zadovoljna psihološkom podrškom na daljinu jer je samo nekoliko (21 obitelj) primilo tu podršku. Ni jedan od pet oboljelih u kliničkim istraživanjima nije prestao s ispitivanim liječenjem. Prethodno poduzimanje zaštitnih mjera protiv opće infekcije moglo je pridonijeti izbjegavanju infekcije COVID-om-19. Sada treba pripremiti protokole za preferirani daljinski kontakt.

Ključne točke:

- S europskim organizacijama oboljelih smo razvili anketu za istraživanje utjecaja pandemije COVID-19 na osobe sa sindromom Dravet.
- Zaštita od infekcija u ovoj populaciji često se koristila prije COVID-a-19 i mogla je pridonijeti izbjegavanju infekcije COVID-om-19.
- Većina pojedinaca imala je stabilnu epilepsiju tijekom karantene, međutim poremećaji ponašanja pogoršali su se u više od jedne trećine oboljelih.

- Psihološka podrška na daljinu bila je dostupna za samo nekoliko obitelji, iako su obitelji izrazile jasnu potrebu za takvom podrškom.
- Obitelji su otvorenog uma za daljinski kontakt u pandemiji ili izvan nje, osobito obitelji koje putuju velike udaljenosti kako bi došle do stručnih centara.

## 1. UVOD

Sindrom Dravet (DS) karakteriziraju febrilni ili afebrilni napadaji koji počinju u prvoj godini života i često evoluiraju u epileptične statuse. Preko 80% oboljelih nosi mutaciju gubitka funkcije na genu SCN1A. S incidencijom između 1:16 000 i 1:40 000 dojenčadi, DS je rijedak i predstavlja samo oko 3 do 7% slučajeva dojenačke epilepsije. Tijekom druge godine života oboljeli mogu imati različite vrste epileptičnih napadaja, kognitivno nazadovanje, motoričku disfunkciju i ponašajne poteškoće. Preuranjena smrt javlja se u 10%–15% oboljelih, a polovica je uzrokovana iznenadnom, neočekivanom smrtni u oboljelih od epilepsije (SUDEP, engl. *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*).

Ponavljajući epileptični napadaji čine oboljele s DS-om i njihove obitelji ranjivom populacijom osobito kada su zdravstveni sustavi ugroženi, što se dogodilo tijekom pandemije COVID-a-19. Infekcije i vrućica često izazivaju napadaje i epileptični status u oboljelih s DS-om, a česte su i ponavljajuće respiratorne infekcije. Stoga je uz antikonvulzivne lijekove (AKL) potrebna i profilaksa protiv infekcija i povišene tjelesne temperature. Oboljelima su potrebne redovite i česte kontrole stručnjaka za epilepsiju, a upotreba usluga hitne službe je velika.

COVID-19 je zarazna respiratorna bolest uzrokovana najnovijim otkrivenim SARS-CoV-2 koronavirusom. Od prvog prepoznatog slučaja u prosincu 2019. u gradu Wuhanu u Kini, COVID-19 se brzo prenosio zbog čega je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organisation*) proglasila pandemiju 11. ožujka 2020. godine. Različiti stupnjevi socijalne izolacije i fizičkog udaljavanja ("karantena") postali su obvezni od prva dva tjedna ožujka do otprilike sredine svibnja 2020. godine, uglavnom u zemljama EU-a u kojima smo proveli ovo istraživanje.

Cilj nam je bio istražiti posljedice pandemije COVID-a-19 (uključujući izolaciju) na zdravlje i svakodnevni život oboljelih s DS-om i njihovih obitelji.

## 2. METODE

Razvili smo *online* anketu za roditelje/skrbnike oboljelih s DS-om podijeljenu u 6 odjeljaka, istražujući sljedeće: odjeljak I o demografskim podacima osobe koja je ispunjavala anketu, odjeljak II o demografskim podacima pojedinca s DS-om, odjeljak III o korištenju zaštitnih mjera i kontaktu prije i tijekom karantene, odjeljak IV o pojedincu s DS-om i zarazom COVID-om-19, odjeljak V o simptomima povezanih s DS-om prije i tijekom COVID-a 19 i organizaciji liječničke skrbi, te odjeljak VI o procjeni budućih posjeta i kontakta na daljinu. Pitanja su koristila potvrdne okvire (moguće je više odabira), padajuće liste (samo jedan odabir) ili slobodan tekst, a pilotirali su ih organizacije oboljelih iz Italije, Španjolske, Francuske i Hrvatske. Anketa je razvijena na engleskom jeziku, a prevedene od strane organizacija oboljelih na španjolski, francuski, njemački, talijanski, poljski, hrvatski, nizozemski i srpski.

Pozivi za sudjelovanje poslani su e-poštom za otprilike 538 članova organizacija oboljelih, uglavnom Dravet Syndrome Foundation, Dravet Italia Onlus, Alliance Syndrome de Dravet i Dravet Sindrom Hrvatska, kao i putem internetskih društvenih mreža (Facebook i Twitter). Anketa je bila dostupna od 14. travnja do 17. svibnja 2020. (1 mjesec nakon početka karantene u EU-u i obuhvaćala razdoblje

karantene). Odgovori su bili anonimni i nisu sadržavali podatke koji bi omogućili identifikaciju oboljelih.

Etičko povjerenstvo sveučilišne bolnice Necker Enfants Malades je odobrilo ovo istraživanje.

### 2.1. Statistička analiza

Za deskriptivnu statistiku, oboljeli su stratificirani u četiri skupine prema dobi u anketi: predškolska dob (<6 godina), školska dob (6-12 godina, uključivo), adolescentska dob (13-20 godina, uključivo) i odrasla dob (≥21 godinu).

Provedene su i univarijatne i bivarijatne statističke analize. Tablice učestalosti i unakrsne tablice ispitane su radi potencijalnih povezanosti između varijabli. Značajnost povezanosti procijenjena je Pearsonovim hi-kvadrat testom ( $p < 0,05$  smatralo se značajnim).

### 3. REZULTATI

Dvjesto dvadeset i devet roditelja/skrbnika je ispunilo anketu. Kohorta oboljelih je imala 118 (52%) oboljelih muškog spola.

Odgovori 10 roditelja/skrbnika su isključeni iz analize jer su živjeli u području bez obvezne karantene. Majke su odgovorile na anketu u 75% slučajeva, očevi u 24%, a drugi član obitelji u 1%. Srednja dob u ovom istraživanju kod 219 analiziranih oboljelih je bila 9 godina i 10 mjeseci (raspon: 4 mjeseca do 49 godina i 4 mjeseca). U tablici su prikazani dodatni podaci o oboljelima uključujući dob u trenutku postavljanja dijagnoze DS-a.

**TABLICA** Karakteristike oboljelih: spol, roditelj/skrbnik koji je ispunjavao anketu, država stanovanja i dob postavljanja kliničke dijagnoze DS-a.

	Broj	Postotak
<b>Ispitanici</b>		
Majka	171	75%
Otac	56	24%
Ostali članovi obitelji/njegovatelji	2	1%
	—	—
Ukupno	229	100%
<b>Spol</b>		
Muški	118	52%
Ženski	111	48%

	Broj	Postotak
	—	—
Ukupno	229	100%
<b>Država stanovanja</b>		
Europa	205	89.5%
Španjolska	71	31%
Francuska	50	22%
Italija	48	21%
Hrvatska	19	8%
Ostale europske zemlje	17	7.5%
Zemlje izvan Europe	24	10.5%
	—	—
Ukupno	229	100%
<b>Dob postavljanja kliničke dijagnoze DS-a</b>		
Prije 1. godine	64	29%
Unutar 3. godine života	150	69%
Između 3. i 10. godine	51	23%
Nakon 10. godine	18	8%
	—	—
Ukupno	219	100

Epileptični napadaji su prijavljeni na temelju dnevnika napadaja. Četrdeset i pet ispitanika (21%) izjavilo je da nisu imali napadaje tijekom 3 mjeseca prije karantene. Preostala 174 ispitanika (79%) izjavila su o napadajima, a 132 bolesnika imala su više 2 napadaja mjesečno.

Prije karantene, oboljeli s DS-om su pohađali svakodnevne aktivnosti u školama ili posebnim ustanovama (60,3% odnosno 15,1%) ili aktivnosti zaštićenog rada i dnevnih centara (12,3% odnosno 19,6%). Tijekom karantene, 116 (53%) obitelji je sudjelovalo u didaktičkim videokonferencijama. Ove konferencije organizirale su ili timovi škole/instituta njihovog djeteta (90% slučajeva) ili grupe za podršku obitelji (10% slučajeva).

Što se tiče mjera zaštite, 106 obitelji (48%) je izjavilo da su prije COVID-a-19 imali slične ili veće mjere zaštite za svoju djecu. Sto devedeset dva (88%) ispitanika su izjavila da su izmijenili mjere zaštite prilagođavajući ih službenim preporukama za maske za lice. Većina (81%) ispitanika je provodila dekontaminaciju pri povratku u zatvorene prostore (57% njih pranjem izloženih dijelova sapunom i vodom; 26% tuširanjem i 17% pranjem izloženih dijelova hidroalkoholnim otopinama).

U usporedbi sa situacijom prije COVID-a-19, 106 ispitanika (48%) je izjavilo da su koristili slične ili veće razine zaštite od infekcija u usporedbi s onima koje se preporučuju protiv COVID-a 19 u pogledu individualne izolacije osoba s DS-om i higijene okoliša. Restriktivni stavovi prije COVID-a 19 su bili povezani s osobama s čestim febrilnim epizodama ( $p = 0,029$ ) dok nisu pronađene povezanosti s niskom ili visokom učestalošću epileptičnih napadaja. Tijekom karantene, 192 (88%) ispitanika izjavilo je da su izmijenili zaštitne mjere na temelju službenih preporuka dodajući maske za lice u više od polovine ispitanika. Maske za lice uglavnom su koristili roditelji/skrbnici. Većina (81%) ispitanika provodila je i dodatne postupke dekontaminacije pri povratku u zatvorene prostore. Postupke dekontaminacije koristilo je 100 obitelji (81%) bilo pranjem izloženih dijelova tijela vodom i sapunom (57%) ili hidroalkoholnim otopinama (17%), a 26% se tuširalo svaki put kad bi se vratili kući. Svi članovi obitelji koristili su maske u polovini slučajeva (54%), samo roditelji/skrbnici u 33% slučajeva, a roditelj/skrbnik i osoba s DS-om u 11%. Samo nekoliko obitelji koristilo je maske samo za osobe s DS-om (2%).

Samo je jedan oboljeli u ovoj seriji s respiratornim simptomima i vrućicom imao pozitivan test na COVID-19, no prošao je bez pogoršanja epileptičnih napadaja.

Kontakt s referentnim medicinskim timom je bio moguć kod oko polovine oboljelih. Od 107 oboljelih s prethodno zakazanim pregledima u klinici za vrijeme karantene, pregledi su se obavili uživo kod samo 12 oboljelih (11%). Na daljinu (telefonski/video pozivom) su obavljani pregledi za 39 oboljelih (36%), a odgođeni su za 56 (52%) oboljelih. Većina onih s odgođenim terminima bi prihvatili telefonski/video poziv sa svojim liječnicima tijekom karantene.

Više od polovine ispitanika (53%) imalo je povjerenje u kontakt na daljinu i kliničku procjenu te su podržali redovito korištenje konzultacija na daljinu, čak i nakon COVID-a-19. Pedeset pet posto ispitanika je smatralo video poziv ključnim za komunikaciju na daljinu, a 42% je istaknulo da bi video poziv mogao biti brza i učinkovita metoda komunikacije u hitnim slučajevima.

Većina ispitanika (58%) se složila da konzultacije na daljinu mogu imati prednosti u odnosu na redovne, uglavnom zbog smanjenog vremena putovanja i čekanja. Tijekom karantene mali broj obitelji (9 obitelji, 4%) je trebao hitnu skrb koja je bila osigurana kao i prije pandemije.

Što se tiče učestalosti epileptičnih napadaja i promjena u ponašanju tijekom karantene, 14 ispitanika je odgovorilo da ne zna je li došlo do promjena. Među preostalim 205 ispitanika, većina je učestalost epileptičnih napadaja smatrala stabilnom (79%), nekoliko ih je prijavilo povećanje učestalosti napadaja (11%), a 10% je primijetilo poboljšanje. Ponašajne poteškoće su prijavljene kao pogoršane za 37%, stabilne za 57%, a poboljšane za 6% ispitanika.

Nismo pronašli značajnu povezanost između pogoršanja ponašanja i dobni skupina, osim trenda u skupini adolescenata jer je pogoršanje ponašanja prijavljeno u 32%, 39%, 42% i 31% od 4 dobne skupine (predškolska (< 6 godina), školska (6-12 godina, uključivo), adolescentna (13-20 godina, uključivo) i odrasla dob ( $\geq 21$  godinu)).

Povezanost između učestalosti epileptičnih napadaja i promjena u ponašanju je bila značajna, pri čemu je većina osoba s pogoršanjem učestalosti napadaja također imalo pogoršanje ponašajnih poteškoća (91%) ( $p < 0,001$ ). Međutim, ponašanje se također pogoršalo u 69% oboljelih sa stabilnom epilepsijom i u 3% oboljelih s poboljšanom kontrolom napadaja. Nadalje, kod 11 (27,5%) od 40 oboljelih koji nisu imali epileptične napadaje tijekom 3 mjeseca prije i tijekom karantene, zabilježeno je pogoršanje ponašajnih poteškoća.

Samo 21 obitelj (9,6%) je izjavila da je primila psihološku podršku (12 iz Francuske, 6 iz Španjolske i 3 iz zemalja izvan EU). Četiri obitelji dobile su psihološku podršku putem elektroničke pošte ili usluge poruka (SMS-a), 3 putem video poziva, a 14 putem telefonskog poziva. Polovina obitelji bila je nezadovoljna psihološkom podrškom na daljinu. Od 198 obitelji (90,4%) kojima nije ponuđena psihološka podrška, polovina je izjavila da bi to rado prihvatila.

Dvadeset posto ispitanika (16 u Italiji, 15 u Španjolskoj, 4 u Francuskoj, 1 u Hrvatskoj i 8 u drugim zemljama EU ili izvan EU) predstavljalo je oboljele uključene u klinička ispitivanja tijekom karantene. Nijedan oboljeli nije morao prekinuti ispitivano liječenje, a zakazani posjeti su bili odgođeni za njih 64%. Ispitivani tretmani su dostavljeni kod kuće ili u ustanove koje su dostupne obiteljima ili u blizini njihovih domova.

#### **4. RASPRAVA**

Nekoliko je istraživanja analiziralo teret COVID-a-19 na oboljele s epilepsijom, a vjerujemo da je ovo prvo istraživanje kod oboljelih od DS-a i njihovih obitelji. Epilepsija je tijekom karantene bila relativno stabilna, dok su se poremećaji ponašanja pogoršali. Polovina kliničkih pregleda bila je odgođena, a kontakt na daljinu s obiteljima je bio promjenjiv. Obitelji bi cijenile veću upotrebu konzultacija na daljinu sa svojim liječničkim timovima. Konzultacije na daljinu uglavnom su se smatrale vrijednom budućom opcijom za slične situacije ili rutinski za smanjenje vremena putovanja i čekanja.

Naši podaci pokazuju da roditelji/skrbnici oboljelih s DS-om već koriste zaštitne mjere protiv prijenosa infekcija, a samo jedan od pet ispitanika je izjavio da je povećao mjere zaštite tijekom pandemije COVID-a-19. Glavna promjena odnosila se na povećanu upotrebu maski za lice i postupke dekontaminacije pri povratku kući. U većinu slučajeva je maske za lice koristila cijela obitelj kao i njegovatelj. Osoba s DS-om samo je u nekim slučajevima nosila masku. To se može objasniti poteškoćama da osobe s intelektualnim teškoćama i poremećajima ponašanja prihvate maske za lice. Poteškoće u nošenju maski za lice bile su važan problem za pojedince s DS-om jer je to negativno utjecalo na njihove aktivnosti u zajednici, kada su bile dostupne, i njihovu sposobnost da prihvate svoje institucije i škole. Prije COVID-a-19, ograničenja i korištenje zaštitnih mjera, koje su uspostavile obitelji, bile su veće kod oboljelih koji su imali česte febrilne epizode. To je bio očekivani rezultat budući da je učestalost epileptičnog statusa izazvanog povišenom tjelesnom temperaturom i infekcijom i dalje glavni teret u skupini oboljelih s čestim febrilnim epizodama. To bi moglo objasniti organizaciju skrbi za djecu s DS-om s utjecajem, u mnogim izvješćima, na roditeljevu karijeru jer su odlučili izbjegavati načine skrbi za djecu u zajednici, barem u prvim godinama života kada su febrilni događaji i mogući posljedični epileptični status te produljeni napadaji češći.



Poremećaji ponašanja su se pogoršali u više od jedne trećine oboljelih, kod gotovo sve djece s pogoršanom učestalošću epileptičnih napadaja, ali i kod djece sa stabilnom ili poboljšanom učestalošću napadaja. Unatoč trendu povezanosti s adolescentskom dobi, nije bilo značajne povezanosti s različitim dobnim skupinama i ovo je pogoršanje zabilježeno u sve 4 skupine. Očekivalo se da će ostanak kod kuće s dodatnim vremenom za odmor/spavanje i s manje zahtjevnim aktivnostima poboljšati ponašanje. Pogoršanje ponašanja moglo je biti povezano s nedostatkom dnevnih aktivnosti i rehabilitacijskih programa za oboljele s DS-om tijekom karantene, uz ekstremnu izolaciju čak i u njihovoj obitelji. Sve noviji dokazi o školskim ili radnim terapijskim aktivnostima sugeriraju da oboljeli s DS-om bolje upravljaju epilepsijom i ponašanjem kada je rehabilitacijsko-obrazovna potpora stalna. To bi moglo pogodovati boljoj podršci ovih aktivnosti protiv mjera pretjerane zaštite i izolacije. Međutim, ovo bi trebalo uravnotežiti sa specifičnim situacijama svakog djeteta i obitelji kako bi se osmislio najprilagođeniji i personalizirani program. Konačno, u našoj anketi nismo detaljno opisali podvrste poremećaja ponašanja, već smo se usredotočili samo na promjene. Stoga ne možemo specificirati poremećaje ponašanja koji su najviše pogođeni. Mnoge obitelji doživljavaju psihosocijalnu podršku kao nedovoljnu, a samo 21 od 219 obitelji je primilo takvu podršku. Nagađamo da bi telefonska ili psihološka podrška na daljinu trebala biti implementirana kako bi se pružila profesionalna pomoć oboljelima i njihovim roditeljima/skrbnicima. Doista, telemedicina se općenito smatrala podrškom za oboljele i njihove obitelji. Iako nije idealno medicinsko rješenje, a i njezina se uporaba razlikuje u različitim zemljama, telemedicina je možda pomogla ublažiti izolaciju oboljelih i njihovih obitelji. Protokoli za telemedicinu trebaju biti uspostavljeni u pripremi za buduće slične situacije, hitne konzultacije ili u slučaju da oboljeli živi daleko od referentne bolnice.

Konačno, istražili smo učinak karantene na sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima koja su u tijeku. Reorganizacija kliničkih ispitivanja činila se pravovremenom, budući da je za sve sudionike očuvan nastavak ispitivanog liječenja. Kako bi se osigurala sigurnost za oboljele i kontinuitet opskrbe lijekovima, Uprava za hranu i lijekove (FDA) i Europska agencija za lijekove (EMA) su zagovarale korištenje telemedicine i virtualnih konzultacija tijekom pandemije COVID-a-19. COVID-19 je možda ubrzao dugogodišnji zahtjev organizacija oboljelih za usvajanje konzultacija na daljinu. Doista, takvi bi se posjeti mogli usvojiti u neke od rutinskih posjeta. To bi smanjilo vrijeme putovanja i posljedične fizičke i financijske troškove, čime bi se u konačnici poboljšala kvaliteta života i oboljelih i njihovih roditelja/skrbnika.

## 5. ZAKLJUČAK

Iako su pandemija COVID-a-19 i karantena predstavljali poteškoće za oboljele s DS-om i njihove obitelji, prethodno usvojene zaštitne mjere protiv općih infekcija mogle su pridonijeti izbjegavanju visokih razina zaraze unutar ove populacije. Ograničenja karantene nisu promijenila stanje s epilepsijom oboljelog, ali su se pogoršali poremećaji ponašanja. Strukturirani protokoli, redovite konzultacije na daljinu, *online* psihološka podrška i mogućnost hitnih kontakata s liječničkim timovima, ne samo u posebnim okolnostima, već i kao ustaljeni sustav uz prisutnost klasičnih kliničkih pregleda, bile bi vrlo dobro prihvaćene od strane obitelji oboljelog s DS-om. Organizacije oboljelih bi mogle bi biti vrijedni partneri s liječnicima, regulatornim agencijama i industrijama za iniciranje, koordinaciju i provedbu specifičnih protokola koje treba slijediti za klinička ispitivanja tijekom budućih hitnih situacija ili za pomoć u budućim ispitivanjima koja su pogodna za oboljele i obitelji.