



UPPDATERING OM CORONAVIRUSINFEKTIONEN COVID-19 OCH RISKER VID MS 2021-09-17

Det finns ett ökande vetenskapligt underlag för att ge rekommendationer om risker för svår COVID-19 infektion vid MS och den sjukdomsmodifierande behandlingen. Svenska MS Sällskapets läkemedelsutskott hänvisar till de officiella informationsorganen för allmän information om SARS-CoV-2 virus och COVID-19 infektionen.

- WHO (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>)
- Folkhälsmyndigheten (<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/coronavirus/>) samt
- Det regionala smittskyddet.
- Vid frågor gällande resor hänvisas till UDs reseinformation (<https://www.regeringen.se/uds-reseinformation/>)

Svenska MS Sällskapet lämnar nedan rekommendationer gällande riskgrupper, sjukdomsmodifierande MS behandling, vaccinationer och smittorisker som bör uppmärksammas under COVID-19 pandemin.

Riskgrupper för svår COVID-19 infektion

Det finns inget stöd för att personer med MS lättare smittas av SARS-CoV-2 eller att MS utgör ökad risk för svårare COVID-19 infektion. Socialstyrelsen har 2021-04-28 (Dnr. 5.7-4823/2021) uppdaterat tidigare rekommendationer för COVID-19. Personer med MS ingår bland riskgrupperna men avser då individer med svårare funktionsnedsättning *till följd av MS*, fr.a. sådan som påverkar andningsfunktionen.

Ökad risk för ett svårare förlopp föreligger vid MS och vid en eller flera av följande faktorer:

- Högre ålder (>70 år) är största riskfaktorn och ökar med stigande ålder.
- Män (70% är män av de IVA vårdade för covid-19)
- Neurologisk sjukdom med svår funktionsförlust fr.a. sådan som påverkar andningsfunktionen
- Cancersjukdom med pågående eller nyligen avslutad behandling
- Svår leversjukdom och gravt nedsatt njurfunktion
- Organtransplantation med pågående immunmodulerande behandling
- Immunbristtillstånd
- Hjärt-kärlsjukdom
- Hypertoni
- Stroke
- Binjurebarksvikt
- Kronisk lungsjukdom med väsentligt sänkt lungkapacitet
- Diabetes mellitus med komplikationer
- Intellektuell funktionsnedsättning
- Schizofreni eller bipolär sjukdom
- Fetma (BMI>40)
- Gravida (från graviditetsvecka 20, ökad risk för prematur födsel)
- Annan allvarlig kronisk somatisk sjukdom

SARS-CoV-2 kan direkt och indirekt ge neurologiska symtom. I likhet med SARS och MERS kan SARS-CoV-2 direkt påverka nervsystemet (neurotropa) och ge upphov till hjärninflammation (encefalit), men även inducera autoimmuna reaktioner som ger upphov till inflammation i det centrala och perifera nervsystemen (t.ex. ADEM, respektive GBS).

Uppdatering om MS behandlingar och skattade risker för allvarligare COVID-19 infektion.

Samtliga sjukdomsmodifierande behandlingar påverkar immunsystemet i olika omfattning och på olika sätt. Svenska MS Sällskapet följer utvecklingen noga avseende COVID-19 infektion och MS. Ett ökande antal publicerade fall och observationsrapporter avseende COVID-19 infektion associerad till sjukdomsmodifierande MS behandling ligger till grund för dessa

rekommendationer. Fortfarande är emellertid det vetenskapliga underlaget och den kliniska erfarenheten begränsad.

Trolig avsaknad av riskökning för svår COVID-19 infektion

- **Interferon beta** (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Plegridy), och möjligtvis även **glatirameracetat** (Copaxone) uppvisar lägre risk
- **Teriflunomid** (Aubagio)
- **Dimetylfumarat** (Tecfidera)
- **Fingolimod** (Gilenya) och sannolikt gäller detta även för övriga S1P-antagonister **siponimod** (Mayzent), **ozanimod** (Zeposia), **ponesimod** (Ponvory)
- **Kladribin** (Mavenclad)
- **Natalizumab** (Tysabri)
- **Alemtuzumab** (Lemtrada) har sannolikt ingen ökad risk 6 månader eller mer efter senaste behandlingskuren
- **Autolog blodstamcellstransplantation** (AHSCT) har sannolikt ingen ökad risk 6 månader efter behandlingen

Trolig förhöjd risk för svår COVID-19 infektion

- Nyligen genomförd AHSCT samt nyligen påbörjad eller förnyad behandling med alemtuzumab (Lemtrada). Smittorisken skall minimeras under 6 månader efter behandling

Ökad risk för svår COVID-19

- Anti-CD20 behandling med **rituximab** (Mabthera, Rixathon, Ritemvia, Truxima,...), samt **ocrelizumab** (Ocrevus) har i flera studier visat 2-3 gånger förhöjd risk för svår COVID-19 men trots detta har mortaliteten inte varit förhöjd.
- Underlaget för att värdera risken för svår COVID-19 vid **ofatumumab** (Kesimpta) behandling är bristfälligt. Verkningsmekanismen är emellertid densamma som för övriga anti-CD20 monoklonala terapier och återhämtning av B-lymfocyter till ursprungsnivån eller nedre referensnivån är ca 6 månader. Man kan därför inte utesluta att även ofatumumab medför ökad risk för svår COVID-19.
- Skovbehandling med högdos steroider ökar risken betydligt (5-6x) under 30 dagar efter behandlingen. Behandling av skov skall därför vara

restriktiv och behovet av steroidbehandling får värderas utifrån skovets svårighetsgrad och rådande riskfaktorer.

Riskvärdering för svår COVID-19 vid MS

Observera att anti-CD20 monoklonal behandling endast utgör en av flera riskfaktorer för svår COVID-19 infektion. Vid den individuella riskvärdering skall denna faktor värderas tillsammans med en rad andra riskfaktorer där ålder, kön, grad av funktionsnedsättning, komorbiditet, högdos steroidbehandling av skov samt annan immunhämmande behandling även skall beaktas.

Åtgärder för att minska risken för svår COVID-19 infektion

- **Vid pågående COVID-19 infektion.** Sätt tillfälligt ut eller förskjut tidpunkten till nästa behandling (gäller inte interferon beta och glatirameracetat)
- **SARS-CoV-2 vaccination** rekommenderas till samtliga personer med MS.
- **En tredje vaccin dos mot SARS-CoV-2** rekommenderas till patienter med ocrelizumab och rituximab behandling (minst 6 månader efter sista infusion) samt till patienter som behandlas med ofatumumab samt vid behandling med fingolimod eller annan S1P antagonist (siponimod, ozanimod, ponesimod)
- **Avvakta initiering** av anti-CD20 behandling (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab), alemtuzumab och AHST, fördröj ny kur av alemtuzumab tills risken för COVID-19 infektion har minskat.
- **Öka intervallet** och förskjut tidpunkten för nästa anti-CD20-infusion hos personer med stabil sjukdom då rituximab och ocrelizumab oftast ger betydligt längre behandlingseffekt än 6 månader efter sista infusion.
- **Var restriktiv med skovbehandling** då betydande riskökning föreligger under 30 dagar efter högdos steroidbehandling föreligger. Skovet får värderas utifrån svårighetsgrad och rådande riskfaktorer.
- **Antiviral monoklonal antikroppsterapi** kan bli aktuellt vid COVID-19-infektion hos patienter med anti-CD20 behandling (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab). Infektionsläkare skall omgående kontaktas vid positiv PCR test för SARS-CoV-2 (gäller även lättare symtom) för ställningstagande till tidig initiering av antiviral monoklonal antikroppsterapi.

Vaccination mot SARS-CoV-2

Vaccination mot SARS-CoV-2 initierades i Sverige i början av 2021. Prioriterade grupper för tidig vaccination bedömdes vara patienter med MS med svårare funktionsförlust samt de med anti-CD20 behandling (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab). Flera av de sjukdomsmodifierande behandlingarna kan påverka förmåga till skyddande immunitet efter vaccination. Kunskapen om de olika sjukdomsmodifierande behandlingarnas effekt på både humoral och cellmedierad immunitet är bristfällig men ett ökande antal observationsstudier ger samstämmigt stöd för att anti-CD20 behandling liksom behandling med S1P-antagonister medför ett försämrat antikroppssvar. T-cells immunitet förefaller dock uppnås även under anti-CD20 terapi. Svenska MS Sällskapet rekommenderar följande:

- De SARS-CoV-2 vaccin som ges i Sverige är inte levande och rekommenderas därför oavsett sjukdomsmodifierande behandling.
- Vid behandling med fingolimod (Gilenya), och andra S1P-antagonister: siponimod (Mayzent), ozanimod (Zeposia), ponesimod (Ponvory) kan sänkt humoralt immunsvaret förväntas efter vaccination.
- Vid AHST och alemtuzumab behandling (Lemtrada) rekommenderas vaccination tidigast 6 månader efter den sista behandlingen
- Vid anti-CD20 behandling med rituximab (Mabthera, Ritemvia, Rixathon, Truxima...) och ocrelizumab (Ocrevus) rekommenderas vaccination minst 3 månader efter sista infusionen men helst 6 månader eller mer efter den senaste behandlingen. Efter genomförd vaccination (ofta 2 vaccinationsdoser som ges med 3–flera veckors intervall) kan ny anti-CD20 infusion ges tidigast 4–6 veckor efter den andra vaccinationsdosen.
- En tredje vaccinationsdos rekommenderas vid fingolimod och behandling med annan S1P-antagonist samt vid anti-CD20 behandling. Vid rituximab och ocrelizumab behandling skall den tredje dosen ges minst 6 månader efter den senaste infusionen och nästa infusion skall tidigast ges 4-6 veckor efter given vaccinationsdos.

Vid misstänkt bristfälligt immunsvaret efter SARS-CoV-2 vaccination

- Ännu saknas kunskaper om varaktigheten för SARS-CoV-2 immunitet efter vaccination och även riktlinjer för när förnyad vaccination skall erbjudas vid bristfälligt antikroppssvar efter vaccination.
- Vid misstanke om otillräckligt vaccinationssvar kan antikroppsvaret kontrolleras 4-6 veckor efter vaccination. Även vid avsaknad av humoralt svar kan dock T-cells immunitet föreligga.
- Koncentration av B-cellstal i perifert blod kan användas för att värdera möjligheterna att uppnå ett antikroppssvar. Man bör eftersträva minst detekterbara B-cellsnivåer ($>0.01 \times 10^9/L$).

Sammanfattning gällande risker för svår COVID-19 och vaccination mot SARS-CoV-2 vid anti-CD20 monoklonal behandling

- Ökad risk (2-3 x) för svår COVID-19 infektion föreligger vid rituximab, ocrelizumab och sannolikt också för andra anti-CD20 behandlingar (ofatumumab,...)
- Antiviral monoklonal antikroppsterapi rekommenderas vid COVID-19 infektion och anti-CD20 behandling. Infektionsläkare skall omgående kontaktas (även vid lättare symtom) efter positivt PCR-test för ställningstagande till tidig initiering av antiviral monoklonal antikroppsterapi.
- Minska risken för svår COVID-19 infektion genom att fördröja initiering av anti-CD20 behandling samt öka intervallet mellan infusionerna.
- Öka möjligheterna till bättre immunsvaret efter vaccination genom ökat intervall mellan anti-CD20 infusioner. Vaccination mot SARS-CoV-2 rekommenderas tidigast 3 månader men helst 6 månader efter den senaste anti-CD20 infusionen.
- Tredje vaccin dos mot SARS-CoV-2 rekommenderas till patienter med ocrelizumab och rituximab behandling (minst 6 månader efter sista infusion) gäller även vid ofatumumab behandling.
- Kontroll av antikroppssvar kan göras 4-6 veckor efter SARS-CoV-2 vaccination och minst detekterbara B-cells nivåer i perifert blod ökar chanserna för ett humoralt svar efter SARS-CoV-2 vaccination.
- Nyligen publicerade studier indikerar att ett T-cellsvar kan erhållas hos flertalet patienter som behandlas med ocrelizumab eller rituximab även vid låga B-cellstal i perifert blod.

Undvik att avbryta behandling

Bibehållen sjukdomsmodifierande behandling rekommenderas under Covid-19 pandemin. Till skillnad från immunrekonstitutionsterapierna (kladribin, alemtuzumab, AHSCT) samt rituximab och ocrelizumab behandling har de flesta andra sjukdomsmodifierande behandlingarna enbart sjukdomshämmande effekt under pågående behandling. Den immunhämmande effekten på immunsystemet kan dock kvarstå flera månader efter avbruten terapi även med dessa läkemedel. Kortvariga avbrott i behandlingen ger ingen nämnvärd effekt på COVID-19 risken men ökar risken för recidiv av sjukdomsaktivitet. Vid avbruten behandling med natalizumab (Tysabri) och till viss del även

fingolimod (Gilenya) finns risk att återfå sjukdomsaktivitet inom 2-3 månader och ibland som betydligt ökad sjukdomsaktivitet, s.k. reboundfenomen.

Undvik smitta!

Oavsett om man tillhör riskgrupperna eller inte bör man i möjligaste mån undvika smitta. Följ folkhälsomyndighetens och UD:s rekommendationer avseende resor. Har man infektionssymtom eller vid misstänkt exponering för SARS-CoV-2 smitta bör man undvika att besöka

- MS mottagning (eller andra sjukvårdsinrättningar)
- Mottagningar där infusionsbehandlingar ges med natalizumab (Tysabri), rituximab (Mabthera, Rixathon, Ritemvia, Truxima,...), ocrelizumab (Ocrevus) och alemtuzumab (Lemtrada)

Vid ytterligare frågor gällande risker vid COVID-19 infektion och MS eller immunhämmande MS behandling och vaccination kontakta 1177, eller kontakta närmste MS mottagning. Vid allmänna frågor om COVID-19 infektionen kan man ringa det nationella informationsnumret 11313.

2021-09-17

Läkemedelsutskottet

Svenska MS Sällskapet