



UPPDATERING OM CORONAVIRUSINFEKTIONEN COVID-19 OCH RISKER VID MS 2022-02-20

Det vetenskapligt underlaget för att ge rekommendationer om risker för svår COVID-19 vid MS och sjukdomsmodifierande behandling ökar successivt. 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

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. 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 i ovanliga fall även inducera autoimmuna reaktioner som ger upphov till inflammation i det centrala och perifera nervsystemen (t.ex. ADEM, respektive GBS). Sjukdomspanoramata har de senaste månaderna förändrats med den nu dominerande omikronvarianten av SARS-CoV-2 som förefaller ha både högre smittsamhet och ge ett mildare förlopp. Starkt bidragande faktor till att färre utvecklade svår COVID-19 är sannolikt en förbättrad immunitet mot SARS-CoV-2 efter vaccination och genomgången infektion. Fortfarande förekommer dock allvarliga fall av SARS-CoV-2.

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

Samtliga sjukdomsmodifierande behandlingar påverkar immunsystemet i olika omfattning och på olika sätt. Svenska MS Sällskapet följer utvecklingen noga avseende COVID-19 och MS. Ett ökande antal publicerade fall och observationsrapporter avseende COVID-19 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

- **Interferon beta** (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Plegridy), och möjligtvis även **glatiramacetat** (Copaxone) uppvisar lägre risk
- **Teriflunomid** (Aubagio)
- **Dimetylfumarat** (Tecfidera)
- **Fingolimod** (Gilenya) och sannolikt gäller detta även för övriga S1P-receptor modulerare **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

- Nyligen genomförd AHSCT samt nyligen påbörjad eller förnyad behandling med alemtuzumab (Lemtrada). Smittorisen 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. Risken för ett svårare förlopp tycks också i stor grad var kopplad till samtidig samsjuklighet och demografiska riskfaktorer.
- 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 tiden för 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. 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

- **Vid pågående COVID-19.** Sätt tillfälligt ut eller förskjut tidpunkten till nästa behandling (gäller inte interferon beta och glatiramacetat)
- **SARS-CoV-2 vaccination** rekommenderas till samtliga personer med MS.
- **En tredje och fjärde vaccin dos mot SARS-CoV-2** rekommenderas till patienter med ocrelizumab och rituximab behandling (minst 6 månader efter sista infusion och om möjligt efter att detekterbara B-cellsnivåer uppnåtts) samt till patienter som behandlas med ofatumumab, fingolimod eller annan S1P receptor modulerare (siponimod, ozanimod, ponesimod)
- **Avvakta helst initiering** av anti-CD20 behandling (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab), alemtuzumab och AHSCT, och fördröj ny kur av alemtuzumab tills smittspridning minskat av COVID-19 eller tills vaccinering med 2 eller fler vaccin doser har genomförts och givit adekvat antikroppssvar.
- **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. Skovet får värderas utifrån svårighetsgrad och rådande riskfaktorer.

- **Antiviral tablettbehandling eller monoklonal antikroppsterapi** kan bli aktuellt vid bekräftad COVID-19 hos patienter med anti-CD20 behandling (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab), särskilt vid samtidig samsjuklighet och demografiska riskfaktorer. Vid tecken till ett svårare förlopp ska infektionsläkare kontaktas snarast för ställningstagande till antiviral terapi. Patienter med negativ SARS-CoV-2 serologisk test prioriteras för behandling.

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. Adekvata vaccinationssvar uppnås vanligen vid behandling med natalizumab, interferon-beta, glatirameracetat, dimetylfumarat, teriflunomid och efter rekonstitutionsbehandling när lymfocytalen har återhämtat sig, vg se MS-sällskapets riktlinjer för 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-receptor modulerare 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-receptor modulerare: 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 senaste 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 och fjärde vaccinationsdos rekommenderas vid fingolimod och behandling med annan S1P-receptor modulerare samt vid anti-CD20 behandling. Vid rituximab och ocrelizumab behandling är det fördelaktigt om vaccination ges när B celler åter är detekterbara i blod ($> 0,01 \times 10^9/L$) vilket oftast tar minst 6 månader efter föregående anti-CD20-behandling. Vid B-celler $> 0,02 \times 10^9/L$ ökar sannolikheten att uppnå positivt serologiskt vaccinationssvar. Nästa infusion ges tidigast 4-6 veckor efter given vaccinationsdos.
- Efter erhållen antiviral monoklonal terapi behövs inte washout för att ge ny vaccindos mot SARS-CoV-2 .

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 antikroppssvaret 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 ($>0.01 \times 10^9/L$) men helst $> 0,02 \times 10^9/L$.

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 och anti-CD20 behandling. Infektionsläkare skall kontaktas tidigt vid tecken till svårare COVID-19 förlopp för ställningstagande till antiviral terapi. Patienter med negativ SARS-CoV-2 serologi prioriteras för antivirala monoklonaler.

- 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 minst 6 månader efter den senaste anti-CD20 infusionen. Återkomst av B-celler innan vaccination genomförs ökar avsevärt sannolikheten att få ett positivt serologiskt vaccinationssvar.
- Tredje och fjärde vaccin dos mot SARS-CoV-2 rekommenderas till patienter som behandlas med ocrelizumab, rituximab (minst 6 månader efter sista infusion), ofatumumab, fingolimod och andra S1P receptor modulerare.
- 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 antikroppssvar efter SARS-CoV-2 vaccination.
- Nyligen publicerade studier visar att ett T-cellssvar erhålls hos patienter som behandlas med ocrelizumab eller rituximab även när B-celler inte kan påvisas 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 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.

2022-02-20

Läkemedelsutskottet

Svenska MS Sällskapet