



UPPDATERING OM CORONAVIRUSINFEKTIONEN COVID-19 OCH RISKER VID MS 2022-09-26

Det omfattande vaccinationsprogrammet och spridningen av nya varianter av SARS-CoV-2 har ändrat sjukdomspanoramata för COVID-19 i Sverige. Sedan våren 2022 dominerar omikronvarianten BA.5 som orsak till COVID-19. Denna variant har visat större smittsamhet men ger vanligen en mildare sjukdomsbild som mer liknar en vanlig nasofaryngit. Trots hög smittspridning har antalet fall med svår COVID-19 påtagligt reducerats. Tidigare rekommendationer för patienter med MS kompletteras här med ny information om behov av förnyad vaccination och möjligheten till ytterligare åtgärder vid COVID-19. Svenska MS Sällskapetets 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>)
- Folkhälsomyndigheten (<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 funktionsnedsättning fr.a. sådan som påverkar andningsfunktionen
- Cancersjukdom med pågående eller nyligen avslutad immunhämmande 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 (neurotropt) 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 BA.5 av SARS-CoV-2 som förefaller ha högre smittsamhet men som vanligen ger ett mildare förlopp, som mer liknar en ”vanlig” förkylning. Starkt bidragande faktor till att färre utvecklar svår COVID-19 är sannolikt även en förbättrad immunitet mot SARS-CoV-2 efter vaccination och

tidigare genomgången infektion. Fortfarande förekommer dock enstaka fall med svår COVID-19.

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

Samtliga sjukdomsmodifierande behandlingar påverkar immunsystemet i olika omfattning och på olika sätt. Det numera omfattande vetenskapliga underlaget och kliniska erfarenheten talar för att enbart anti-CD 20 monoklonal behandling samt skovbehandling med högdos av steroider ger ökad risk för svår COVID-19

Ingen riskökning för svår COVID-19

- **Interferon beta** (Avonex, Rebif, Betaferon, Extavia, Plegridy), och möjligtvis även **glatiramacetat** (Copaxone) uppvisar lägre risk
- **Teriflunomid** (Aubagio)
- **Dimetylfumarat** (Tecfidera, Vumerity)
- **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 vara 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.
- Enligt folkhälsomyndigheten skall en fjärde vaccindos mot SARS-CoV-2 tillhandahållas till den som är äldre än 18 års ålder och som vill förstärka sitt immunförsvar mot COVID-19. Intervallet mellan vaccindoserna rekommenderas vara minst 4 månader.
- **Påfyllnad av vaccindoser** mot SARS-CoV-2, oavsett tidigare antal givna vaccindoser, rekommenderas till personer över 65 år, riskgrupper för svår COVID-19, samt 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 och fingolimod. Nya data talar för att mer selektiva S1P receptor modulerare (siponimod, ozanimod, ponesimod) utvecklar antikroppssvar efter SARS-CoV-2 vaccination. Intervallet mellan vaccindoserna rekommenderas vara minst 4 månader.
- För patienter med **uteblivet antikroppssvar** efter upprepade vaccinationer mot SARS-CoV-2 kan byte till nuvaoxid-vaccin (Novavax) övervägas. Denna vaccinprodukt är ett rekombinant vaccin med ett adjuvant vilket skiljer det från mRNA vaccinerna.

- **Var restriktiv med skovbehandling** då 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 PCR bekräftad COVID-19 hos patienter med anti-CD20 behandling (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab). Patienter med negativ SARS-CoV-2 serologisk test prioriteras för behandling, särskilt vid samtidig samsjuklighet och demografiska riskfaktorer. Infektionsläkare kontaktas snarast för ställningstagande till tidig antiviral terapi.

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. Flera studier ger samstämmigt stöd för att anti-CD20 behandling liksom behandling med fingolimod 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) kan sänkt humoralt immunsvaret förväntas efter vaccination. Patienter behandlade med mer selektiva S1P-receptor modulerare: siponimod (Mayzent), ozanimod (Zeposia), ponesimod (Ponvory) har i nyligen sammanställda rapporter visat sig utveckla antikroppssvar 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 6 månader eller mer efter den senaste behandlingen. Den avgörande faktorn för att ett antikroppssvar ska kunna utvecklas efter vaccination är att B-celler åter kan detekteras i blod. Ett optimalt serologiskt svar (>90%) föreligger när minst 40 B-celler/mikroliter kan

påvisas. 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 vaccinations-dosen. Om patienten redan har utvecklat humoral immunitet mot SARS-CoV-2 kan infusion ges 2-4 veckor efter senaste vaccin dosen.

- Efter erhållen antiviral monoklonal terapi behövs ingen washout för att ge ny vaccindos mot SARS-CoV-2 .

Vid misstänkt bristfälligt immunsvaret efter SARS-CoV-2 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 $> 0,04 \times 10^9/L$.

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

- Med tidigare SARS-CoV-2 varianter förelåg en ökad risk (2-3 x) för svår COVID-19 infektion vid anti-CD20 behandlingarna rituximab och ocrelizumab.
- Antiviral per oral eller monoklonal antikroppsterapi rekommenderas vid COVID-19 och anti-CD20 behandling. Infektionsläkare skall kontaktas tidigt vid tecken till COVID-19 för ställningstagande till antiviral terapi. Patienter med PCR bekräftad COVID-19 och negativ SARS-CoV-2 serologi prioriteras för antivirala monoklonaler.
- 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. Detekterbara B-celler innan vaccinationen genomförs ökar avsevärt sannolikheten att få ett positivt serologiskt vaccinationssvar.
- Påfyllnad av ytterligare vaccindos mot SARS-CoV-2 rekommenderas till patienter som behandlas med ocrelizumab, rituximab (minst 6 månader efter sista infusion), ofatumumab, samt fingolimod.
- Kontroll av antikroppssvar kan göras 4-6 veckor efter SARS-CoV-2 vaccination.

- Flera studier visar att ett T-cellssvar erhålls hos patienter som behandlas med anti-CD20 monoklonal terapi även när B-celler inte kan påvisas i perifert blod. Även utan humoralt immunsvaret finns således ett cellulärt skydd vilket minskar risken för svår COVID-19

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 närmsta MS mottagning. Vid allmänna frågor om COVID-19 infektionen kan man ringa det nationella informationsnumret 11313.

2022-09-26

Läkemedelsutskottet

Svenska MS Sällskapet