



Behandling av multippel sklerose under covid-19-pandemien

KRONIKK

TRYGVE HOLMØY

E-post: trygve.holmoy@medisin.uio.no

Trygve Holmøy er seksjonsoverlege ved Nevrologisk avdeling, Akershus universitetssykehus, professor ved Universitetet i Oslo og leder referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar og forskningsstøtte fra Biogen, Roche, Novartis, Merck og Sanofi, og sitter i fagrådet til MS-forbundet og i Legemiddelinnkjøps spesialistgruppe for multippel sklerose.

ØIVIND TORKILDSEN

Øivind Torkildsen er overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, professor ved Universitetet i Bergen og medlem av referansegruppen til Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar og forskningsstøtte fra Biogen, Roche, Novartis, Merck og Sanofi.

LARS BØ

Lars Bø er overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, professor ved Universitetet i Bergen og leder for Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Merck og honorar for arbeid som sakkyndig fra Synthon.

Pasienter med multippel sklerose behandles ofte med immunsuppressive medisiner og har ofte funksjonssvikt eller andre sykdommer. De kan derfor ha økt risiko for alvorlig forløp av covid-19 hvis de blir smittet av sars-CoV-2-virus. Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose har utarbeidet anbefalinger for behandling av sykdommen under pandemien.

Behandlingen av multippel sklerose (MS) har endret seg betydelig de siste årene. Medikamentene som nå brukes, kan bremse sykdomsutviklingen i betydelig grad, men den immundependende behandlingen kan også påvirke forløpet av covid-19. Medikamentenes virkningsmekanisme varierer, og dermed sannsynligvis også risikoen for uheldige effekter ved eventuell smitte med sars-CoV-2-virus. Vi vil her oppsummere anbefalingene fra Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose for MS-behandling under pandemien. Ved behandlingsvalg må det gjøres en individuell avveining av risiko for oppblussing av MS-sykdommen, smitterisiko og risiko for alvorlig forløp ved covid-19. De fleste pasienter bør kontinuere igangsatt behandling, i noen tilfeller med forlenget intervall mellom doseringene. For de fleste pasienter er den immunsuppressive effekten av medikamentene så liten at det er tilstrekkelig med de smitteforebyggende tiltakene som er anbefalt for befolkningen for øvrig.

Sykdomsmodulerende behandling

Immunmodulerende og immunsuppressiv behandling bremser sykdomsutviklingen ved attackpreget multipel sklerose (1). Pasienter med progressive sykdomsformer behandles også i økende grad, men har gjennomgående mindre effekt (2). Inntil nylig startet de fleste pasienter med medikamenter som har relativt liten effekt og lav risiko (interferoner, glatirameracetat og teriflunomid), og skiftet til mer effektiv terapi (fingolimod, natalizumab, kladribin, rituksimab, alemtuzumab) dersom de fikk nye angrep eller tegn til sykdomsaktivitet ved MR-undersøkelse. Fordi rask oppstart med potent (høyeffektiv) behandling har best effekt på langtidsprognosen (1), og fordi risikoen ved flere av disse medikamentene ser ut til å være relativt lav, brukes nå ofte høyeffektive medikamenter som første behandling.

Glatirameracetat og interferon- β gir vanligvis liten eller ingen immunsuppresjon. Med delvis unntak av natalizumab, som spesifikt hemmer migrasjon av lymfocytter fra blod til sentralnervesystemet, er all mer potent MS-behandling immunsuppressiv (tabell 1). Graden av immunsuppresjon varierer imidlertid mellom preparater og over tid og er hos de fleste liten eller moderat. Autolog hematopoetisk stamcellebehandling (HSCT) og alemtuzumab gir umiddelbar tilnærmet full deplesjon av sirkulerende T- og B-celler og uttalt immunsuppresjon, som er sterkest ved stamcellebehandling der også andre immunceller affiseres.

Tabell 1

Betydningsfulle egenskaper ved ulike behandlingsalternativer benyttet ved multipel sklerose under covid-19-pandemien. Tabellen representerer forfatterens vurderinger medio april 2020, basert på kunnskapsgrunnlaget presentert i artikkelen.

	Effekt mot multipel sklerose	Immunsuppresjon forårsaket av behandlingen	Overskytende sykdomsaktivitet ved seponering (rebound)	Starte behandling under covid-19-pandemien	Kontinuere behandling under covid-19-pandemien	Behov for blodprøver under behandling
Glatirameracetat	Liten	Nei	Nei	OK	OK	Nei
Interferoner	Liten	Nei	Nei	OK	OK	Sjelden
Teriflunomid	Liten	Liten	Nei	OK	OK (vær obs på granulocytopeni)	Hyppig
Dimetylfumarat	Mellomstor	Liten	Nei	OK	OK (vær obs på lymfopeni)	Sjelden
Fingolimod	Mellomstor/stor	Moderat	Ja	Vurder alternativ	OK (vær obs på lymfopeni)	Sjelden
Natalizumab	Stor	Liten	Ja	OK (JCV negativ)	OK, intervaller kan forlenges	Sjelden
Rituksimab Okrelizumab	Stor	Langvarig moderat	Nei	Vurder alternativ	Vurder å utsette	Sjelden
Kladribin	Stor	Langvarig moderat	Nei	Vurder alternativ	Vurder å utsette	Sjelden
Alemtuzumab	Stor	Stor, avtagende	Nei	Nei	Vurder å utsette	Hyppig
Autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon	Stor	Svært stor, avtagende	Nei	Nei	Ikke aktuelt	Hyppig initialt

Immunsuppresjonen avtar gradvis, slik at immunsystemet hos de aller fleste er fullt restituert etter få år. Kladribin hemmer også både T- og B-celler for lang tid, men effekten er mindre uttalt og immunsystemet vil gradvis rekonstitueres. Antistoffer mot B-celler (rituksimab og okrelizumab) påvirker i liten grad T-celler og plasmaceller og gir derfor mindre uttalt akutt immunsuppresjon. Ettersom preparatene vanligvis administreres med seks måneders intervaller, vil imidlertid immunsystemet i mindre grad rekonstitueres, og forekomsten av alvorlige infeksjoner ser ut til å være økt sammenlignet med natalizumab (3).

MS-behandling og covid-19

Flere ekspertgrupper har påpekt at vi foreløpig ikke vet om behandling av multipel sklerose påvirker risikoen for å bli smittet eller det kliniske forløpet av covid-19 (4-7). Det er imidlertid rimelig å anta at graden av immunsuppresjon, administrasjonsform (infusjon på sykehus eller hjemmebehandling), behov for monitorering (blod- og urinprøver, kliniske

kontroller) samt risiko for kraftig sykdomsaktivitet ved behandlingsavbrudd (rebound) vil kunne ha betydning. Vår vurdering av disse faktorene for de ulike MS-medikamentene er gjengitt i tabell 1.

Som hovedregel anbefaler vi at iverksatt behandling kontinueres hos pasienter med attackpreget multippel sklerose

I konsensusrapporter har man konkludert med at preparatene med mest uttalt immunsuppresjon sannsynligvis er mest ugunstige ved covid-19, uten at det foreligger vitenskapelig evidens for dette (4-7). Vi støtter denne oppfatningen. Teoretisk kan antivirale eller antiinflammatoriske egenskaper ved enkelte MS-medikamenter være gunstige ved sars-CoV-2-infeksjon (7). Dette undersøkes for interferon- β 1a, men er foreløpig for usikkert til å kunne vektlegges.

Pasienter under behandling

Som hovedregel anbefaler vi at iverksatt behandling kontinueres hos pasienter med attackpreget multippel sklerose. For å redusere kontakten med helsevesenet kan man øke intervallene mellom dosering av preparater som administreres i sykehus.

Dette er særlig relevant for natalizumab som administreres hver fjerde uke, mens de andre preparatene administreres halvårlig eller sjeldnere. Observasjonsstudier tyder på at behandlingseffekten ikke blir redusert når man øker intervallene mellom natalizumabinfusjonene i inntil åtte uker (8, 9). Vi anbefaler derfor å øke intervallet til seks uker hos klinisk stabile pasienter som har vært behandlet i minst seks måneder. Behandlingsavbrudd utover 8-9 uker bør unngås, ettersom sykdomsaktiviteten da øker og kan overskyte nivået før behandlingsstart (10). Dette skjer hyppigst hos pasienter med stor inflammatorisk aktivitet før oppstart av natalizumab, og raskest hos pasienter med høy kroppsvekt (9).

For å redusere kontakten med helsevesenet kan man øke intervallene mellom dosering av preparater som administreres i sykehus

For rituksimab ser effekten ut til å vedvare utover det vanlige administrasjonsintervallet på seks måneder (11). Vi anbefaler derfor å øke intervallet til 9-12 måneder avhengig av tidligere behandlingsslengde, sykdomsaktivitet samt nivåer av B-celler og IgG hos yngre pasienter med attackpreget multippel sklerose, eventuelt inntil pandemien er over hos eldre pasienter med progressiv sykdom. Man bør vurdere å utsette rebehandling med kladribin og alemtuzumab for å hindre unødig immunsuppresjon, men dette vil avhenge av pasientens sykdomsaktivitet før behandlingsstart, lymfocytverdier, komorbiditet og alder.

Oppstart av behandling

Utsatt oppstart av immunmodulerende behandling ved multippel sklerose medfører risiko for alvorlig nevrologisk skade (1, 12). Behandlingsutsettelse bør derfor unngås, også under covid 19-pandemien. Risikoen er størst hos pasienter som ved diagnosetidspunktet har mange og kontrastladende MR-lesjoner samt infratentorielle og medullære lesjoner (12, 13).

Blant de høyeffektive medikamentene skiller natalizumab seg ut ved at det har liten generell immunsuppressiv effekt. Som internasjonale ekspertgrupper anbefaler også vi natalizumab ved oppstart av potent MS-behandling under covid-19-pandemien (4-7). Beslutningsforum vedtok imidlertid i 2019 at natalizumab ikke kan tilbys nye MS-pasienter. En søknad om unntak under pandemien er sendt til regionale fagdirektører.

Hos bærere av John Cunningham-virus (JC-virus) gir natalizumab risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati. Natalizumab er derfor vanligvis mindre aktuell for disse, selv om forlenget doseringsintervall reduserer risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati betydelig (14). Sars-CoV-2 ser ut til å ha nevrotrope egenskaper, og det er rapportert ett tilfelle av meningoencefalitt. Det er foreløpig ukjent om natalizumab eller

andre MS-medikamenter øker risikoen for covid-19-encefalitt.

For pasienter som trenger høyeffektiv behandling og som ikke kan få natalizumab, vil cladribin og rituksimab være mest aktuelle, ettersom fingolimod ikke er godkjent av Beslutningsforum og alemtuzumab gir langvarig og betydelig immunsuppresjon og relativt hyppig alvorlige bivirkninger (15). Rituksimab gir overhyppighet av bakterielle infeksjoner, mens cladribin gir overhyppighet av herpes zoster. Vi anser at begge er forsvarlige hos pasienter som ikke har kjent infeksjonstendens eller immunsvikt.

Vaksinerespons

Evnen til å respondere på vaksinasjon kan ha stor betydning dersom en vaksine mot sars-CoV-2 blir tilgjengelig. Interferonpreparater og glatirameracetat svekker ikke responsen mot sesonginfluensavaksine (16). Natalizumab har liten eller ingen innvirkning på vaksinerespons (16, 17), mens okrelizumab og sannsynligvis også rituksimab reduserer vaksinerespons hos MS-pasienter i betydelig grad (18). Alemtuzumab og cladribin har forbigående immunsuppressiv effekt som kan redusere effekten av vaksine i tiden etter vaksinasjon, men det ser likevel ut til at flertallet av pasienter responderer på vaksine få måneder etter behandling med alemtuzumab (19).

MS-attakker

Alvorlige MS-attakker bør fortrinnsvis behandles i pasientens hjem med peroral metylprednisolon (Medrol). Dersom pasienten de siste 14 dagene har vært på steder eller i situasjoner med stor risiko for sars-CoV-2-smitte, bør terskelen være høy for å starte metylprednisolonkur.

Oppfølging

For å hindre smitteoverføring bør legekontakt, blodprøver og MR-undersøkelser begrenses til det som kan ha terapeutisk konsekvens. De fleste kontroller kan i denne unntakssituasjonen gjennomføres telefonisk. MR-kontroller bør begrenses til pasienter med begrunnet mistanke om angrep, der dette ikke er åpenbart ut fra kliniske funn.

For flere av medikamentene er det anbefalt regelmessige blodprøver, blant annet for å overvåke nivået av lymfocytter og granulocytter. Behovet for dette bør i denne unntakssituasjonen vurderes hos den enkelte pasient. Hos pasienter som i flere år har vært stabile både i klinisk presentasjon og ut fra laboratorieprøver, kan nytten være mindre enn risikoen for smitteoverføring ved prøvetaking. Det er neppe behov for å monitorere leverprøver hver 14. dag hos alle pasienter ved oppstart av teriflunomid, ettersom risikoen for alvorlig leverskade er svært liten.

Utsatt oppstart av immunmodulerende behandling ved multipel sklerose medfører risiko for alvorlig nevrologisk skade

Pasienter som har fått alemtuzumab, skal i utgangspunktet monitoreres med blod- og urinprøver hver måned i fire år for å avdekke sekundær autoimmunitet (autoimmun tyreoditt, trombocytopeni, glomerulonefritt). Slike bivirkninger forekommer svært sjelden de første månedene etter infusjon, og pasientene er da også mest immunsupprimerte. Det kan derfor være fornuftig å avstå fra rutineblodprøver de første 4–5 månedene etter infusjon. Pasienten må da informeres om å søke rask kontakt med lege ved symptomer som blødningstendens og uttalt sykdomsfølelse.

Hauge og medarbeidere rapporterte nylig om en rituksimabbehandlet MS-pasient som utviklet akutt lungesvikt, og der sars-CoV-2 ble påvist i bronkialskyllvæske, men ikke i nasofarynksprøver (20). Selv om årsakssammenhengen mellom MS-behandlingen og covid-19-forløpet er uvisst, illustrerer kasuistikken viktigheten av diagnostisk årvåkenhet og at uventede forløp kan forekomme.

Arbeid og isolasjon

For de fleste MS-pasienter vil det være tilstrekkelig å følge Helsedirektoratets retningslinjer for smitteforebygging, og behandlingen er ikke til hinder for å arbeide eller for at deres barn kan gå på skole eller barnehage. Tilrettelegging av arbeid eller andre særskilte smitteforebyggende tiltak kan være aktuelt for mindre pasientgrupper. Dette gjelder særlig pasienter som har blitt behandlet med autolog hematopoetisk stamcellebehandling de siste seks månedene eller alemtuzumab de siste tre månedene eller har vedvarende lymfopeni utover dette. Tidsgrensene er ikke absolutte, men avhenger av pasientens alder og komorbiditet. For stamcelletransplantasjon må man også vurdere kondisjoneringsregimet, som varierer mellom behandlingssteder. Særskilte smitteforebyggende tiltak kan også være aktuelt for pasienter som bruker dimetylfumarat eller fingolimod og som har lymfocytall under tiltaksgrensene ($0,5 \cdot 10^9/l$ for dimetylfumarat og $0,2 \cdot 10^9/l$ for fingolimod) samt pasienter som har fått kladribin, rituksimab eller okrelizumab de siste 6–12 månedene og som har betydningsfull komorbiditet (kols, hjertesykdom, kreft, diabetes, hypogammaglobulinemi eller annen immunsvikt), særlig dersom de er over 50–55 år og har betydelig funksjonssvikt.

LITTERATUR:

1. Brown JW, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 321: 175–87. [PubMed][CrossRef]
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209–20. [PubMed][CrossRef]
3. Luna G, Alping P, Burman J et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol* 2019; 77: 184–91. [PubMed][CrossRef]
4. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S et al. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 94: 10.1212/WNL.0000000000009507. [PubMed][CrossRef]
5. Svenska MS-sällskapet. Info om covid 19 och MS. <http://www.mssallsskapet.se/> 2020. Lest 14.4.2020.
6. MS international federation. The coronavirus and MS. <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/> Lest 14.4.2020.
7. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 39: 102073. [PubMed][CrossRef]
8. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 885–9. [PubMed][CrossRef]
9. Zhovtis Ryerson L, Li X, Goldberg JD et al. Pharmacodynamics of natalizumab extended interval dosing in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e672. [PubMed][CrossRef]
10. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol* 2014; 261: 1170–7. [PubMed][CrossRef]
11. Juto A, Fink K, Al Nimer F et al. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 37: 101468. [PubMed][CrossRef]
12. Tintore M, Rovira À, Río J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 1863–74. [PubMed][CrossRef]
13. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. *Brain* 2019; 142: 2276–87. [PubMed][CrossRef]
14. Ryerson LZ, Foley J, Chang I et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology* 2019; 93: e1452–62. [PubMed][CrossRef]

15. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes* 2019; 12: 497. [PubMed][CrossRef]
16. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol* 2018; 25: 527–34. [PubMed][CrossRef]
17. Kaufman M, Pardo G, Rossman H et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 341: 22–7. [PubMed][CrossRef]
18. Stokmaier D, Winthrop K, Chognot C et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis. Presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting in Los Angeles, CA; April 21–27, 2018. AAN Oral Presentation #S36.002.
19. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 81: 872–6. [PubMed][CrossRef]
20. Hauge MT, Nilsen E, Nordseth T. Akutt lungesvikt-syndrom hos covid-19-pasient med negative nasofarynksprøver. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0297. [CrossRef]

Publisert: 29. april 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0333

Mottatt 15.4.2020, godkjent 22.4.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no