

# Multipel skleros och covid-19 – kunskapen ännu begränsad

INGET STÖD FÖR ATT MS ÖKAR RISKEN FÖR COVID-19, MEN FORTFARANDE OKLART HUR MS-BEHANDLINGAR PÅVERKAR COVID-19-FÖRLOPPET

Forskning har visat att patofysiologin vid sjukdomen multipel skleros (MS) sammankopplas med ofullständig immunologisk reglering [1], men detta förefaller inte ha någon signifikant påverkan på immunförsvaret mot bakteriella och virala infektioner. Vissa bromsmediciner samt långt gången sjukdom kan dock ge ökade risker vid infektion. En svensk studie visade att MS medförde en ökad risk för sjukhusinläggning vid infektioner till följd av funktionsnedsättningar, farmakoterapi och ökad känslighet [2].

I mars i år rapporterades det i medier att personer med MS, Parkinsons sjukdom och Alzheimers sjukdom utgjorde riskgrupper för covid-19. Källan var Socialstyrelsen. Nu har denna information reviderats: endast de med svårare funktionsnedsättning till följd av MS, särskilt sådan som påverkar andningsfunktionen, bedöms tillhöra riskgrupp [3]. Återstår då den viktiga frågan om immunmodulerande terapi kan påverka risken för, eller sjukdomsförloppet vid, covid-19. Bromsmediciner ges till ca 10 000 personer med MS i landet, de flesta utan svår funktionsnedsättning som drabbar andningsorganen.

Svenska MS-sällskapet (SMSS), en professionell intresseförening, och Svenska MS-registret (SMSreg), ett kvalitetsregister inom vården och en del av Svenska neuroregister, följer regelbundet utvecklingen avseende covid-19 och MS. Inom SMSreg etablerades snabbt en covid-19-registreringsmodul inom ramen för ett internationellt samarbetsprojekt. Arbetet pågår för att värdera hur MS-patienter drabbats av covid-19, särskilt i relation till deras farmakoterapi.

Än så länge finns bara preliminära analyser som talar emot att personer med MS drabbats extra svårt, men siffrorna base-



**Ellen Iacobaeus**, med dr, bitr överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet; medicinsk enhet neurologi, Tema hjärta, kärl och neuro, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
● Ellen.Iacobaeus@sll.se



**Joachim Burman**, docent, överläkare, institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet; Neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala



**Anne-Marie Landblom**, professor, överläkare, institutionen för neurovetenskap, Uppsala universitet; Neurologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

ras på få fall och ska tolkas med försiktighet (viss information finns på SMSreg:s och SMSS:s respektive webbplatser).

De senaste siffrorna från SMSreg (8 sept 2020), visade att 203 patienter drabbats av covid-19 i Sverige, varav 42 vårdats ineliggande, således hittills en mycket låg andel av landets ca 21 000 MS-patienter.

## Immunmodulerande behandling

Även om MS-sjukdomen i sig inte bedöms ge ökad risk för covid-19 så är det intressant huruvida immunmodulerande bromsmedicin kan öka risken för infektion eller, mer sannolikt, påverka sjukdomsförloppet. Detta är ännu okänt, men indikationer på sådana effekter har diskuterats mellan MS-expert [4-7].

Läkemedelsutskottet i SMSS presenterar fortlöpande uppdaterade rekommendationer på sin webbplats med utgångspunkten att MS skulle kunna medföra svårare covid-19-förlopp på grund av sekundära bakteriella infektioner kopplade till

underliggande bromsmedicin [4-7]. Fokus har riktats mot rituximab, då detta är det mest använda sjukdomsmodifierande läkemedlet mot MS i Sverige i dag. Dessutom förskrivs det »off label« i en omfattning som hittills är unik internationellt [8], varför situationen vid en oväntad biverkan kan vara särskilt problematisk. Rituximab bedömdes i tidiga rekommendationer från SMSS kunna medföra en »möjlig ökad risk« eftersom behandlingen har associerats med ökad incidens av luftvägsinfektioner hos MS-patienter [9]. Utglesning av infusion med rituximab rekommenderades och har tillämpats på många sjukhus i landet, vilket också får stöd i en studie som visar att detta inte medförde högre sjukdomsaktivitet [10]. En ytterligare fördel med denna stra-

tegi är den minskade frekvensen sjukhusbesök, för patienterna gynnsamt ur smittskyddssynpunkt. Enligt de senaste rekommendationerna från SMSS (10 jun 2020) vidhålls fortsatt att rituximab-behandling kan vara kopplad till »möjlig en något högre risk«.

En »möjlig låg riskökning« förmodas sannolik vid pågående behandling med dimetylfumarat, natalizumab, fingolimod och kladribin. »Troligen högre risk« kopplas till nyligen påbörjad eller förnyad behandling med alemtuzumab samt autolog blodstamcellstransplantation. Sannolikt föreligger dock inte någon ökad risk  $\geq 2$  år efter avslutad behandling med autolog blodstamcellstransplantation, alemtuzumab och kladribin, förutsatt att antalet B- och T-lymfocyter normaliserats. Riskökning saknas troligen för teriflunomid, beta-interferon och glatirameracetat.

Den senaste informationen på SMSreg:s webbplats (13 jul 2020) lyder: »Det går i nuläget [...] inte att utesluta att immundämpande läkemedel vid MS kan medföra en ökad risk för allvarlig covid-19: Av 5 758 individer behandlade med rituximab har hittills 24 rapporterats behöva sjukhusvård, varav 9 behövt intensivvård, men

## HUVUDBUDSKAP

- Tidigare forskning ger inget stöd för att personer med MS har ökad risk för covid-19.
- Det är fortfarande oklart hur behandling med immunmodulerande bromsmedicin mot MS kan påverka sjukdomsförloppet vid covid-19, men aktuella rekommendationer och forskning indikerar en möjlig riskökning med högeffektiva läkemedel.
- Individuell riskbedömning gällande behandlingsstrategier och förebyggande åtgärder kan behöva tillämpas.
- Framtida forskning och data från SMSreg (Svenska MS-registret) förväntas ge bättre stöd för bedömning av klinisk handläggning av personer med MS under pågående coronapandemi.

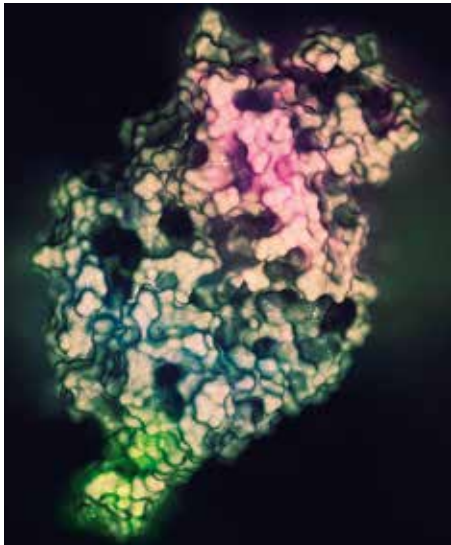


Foto: Shutterstock/TT

Illustration av CD20-fragment bundet till rituximab, som är den vanligaste immunmodulerande behandlingen vid MS i Sverige.

## »Tiden får utvisa hur de immunmodulerande läkemedlen bör användas med hänsyn till covid-19 – än så länge är bilden inte entydig.«

detta kan påverkas av skevheter i rapporteringen.«

En rapport från Italien visade att MS-patienter som behandlas med anti-CD20-terapi (ocrelizumab eller rituximab) hade en 2-3 gånger ökad risk för allvarlig covid-19-infektion [11]. Dessa data fick nyligen stöd av internationella studieresultat som rapporterades vid en vetenskaplig konferens [12]. Analys av registerdata från 21 länder, omfattande 1 540 MS-patienter, visade att anti-CD20-terapi var kopplad till ökad frekvens av sjukhusvård, intensivvård och respiratorbehandling under covid-19-infektion hos personer med MS [12]. Dessutom visades att hög ålder, progressivt sjukdomsförlopp av MS och hög neurologisk funktionsnivå var associerade med sämre kliniskt utfall [12]. En annan retrospektiv observationsstudie från Frankrike, omfattande 347 MS-patienter, påvisade inget samband mellan exponering för bromsmedicin mot MS och ökad svårighetsgrad av covid-19, men specifik subanalys för risk vid anti-CD20-terapi redovisades inte [13]. Vidare rapporterades

att hög ålder, svårare funktionsnedsättning och obesitas var de faktorer som var starkast kopplade till allvarlig covid-19-infektion [13].

De svårast drabbade covid-19-patienterna har kunnat uppvisa multiorganpåverkan med massiv immunologisk hyperaktivering, cytokinstorm. Mot bakgrund av att lungpåverkan vid covid-19-infektion liknar ARDS (akut svår lungsvikt), som orsakas av ett överaktivt immunförsvar, har detta öppnat för möjlig immunterapi som monoklonal antikroppsbehandling mot IL-6-receptorn (tocilizumab). Kopplingen till aktuella immunmodulerande läkemedel är här intressant – kan vissa MS-läkemedel rentav vara gynnsamma vid covid-19? Beta-interferon har antiviral effekt, och en studie har visat att kombinationsbehandling med interferon beta-1b och antivirala läkemedel förbättrade kliniskt utfall vid covid-19-infektion [14]. Även fingolimod testas i klinisk prövning som behandling mot ARDS vid covid-19 [15]. Utifrån respektive immunreglerande verkningsmekanism hos natalizumab, dimetylfumarat och teriflunomid har det diskuterats om även dessa kan verka skyddande vid svår covid-19-infektion [16-18]. Lindriga sjukdomsförlopp av covid-19 har rapporterats i fallstudier av MS-patienter som insjuknat under pågående behandling med teriflunomid eller dimetylfumarat [17, 18].

Tiden får utvisa hur de immunmodulerande läkemedlen bör användas med hänsyn till covid-19 – än så länge är bilden inte entydig.

### Covid-19, MS och sjukskrivning

Efter Socialstyrelsens initiala utlåtande om att MS-patienter utgör en riskgrupp kom önskemål från många MS-patienter som ville övergå till arbetsuppgifter på distans. Dessa personer rekommenderades då i regel att diskutera med sin arbetsgivare om förändring av arbetets upplägg, vilket ofta fungerat. Ibland har dock tillfälliga sjukskrivningar tillämpats för att lösa situationen.

Riksdagen delgav initialt att en förebyggande sjukpenning kan förskrivas till personer i riskgrupper enligt Socialstyrelsen. I juni beslutade regeringen om tillfällig ersättning till riskgrupper som inte kan arbeta hemifrån eller till anhöriga som måste avstå från arbete för att undvika att smitta närstående i riskgrupp. Vid bekräftad covid-19-infektion finns också möjlighet till smittbärappenning för dem som inte kan arbeta på grund av risken att smitta andra.

**Sammanfattningsvis** är det för personer med MS utan svår funktionsnedsättning

eller allmänna riskfaktorer ännu svårbedömt vilka som ska anses tillhöra riskgrupp. Kunskap om hur högeffektiva immunmodulerande behandlingar kan påverka förloppet vid covid-19 vid MS och klinisk erfarenhet är i dag begränsad. Framtida studier kommer att förbättra kunskap och underlag för att optimera riskbedömning vid covid-19-infektion och MS. Förebyggande sjukpenning och smittskyddspanning kan underlätta sjukvårdens handläggning. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Ellen Iacobaeus har hållit föreläsningar och deltagit i rådgivande kommitté för Biogen, Merck och Sanofi. Anne-Marie Landtblom har hållit föreläsningar och deltagit i rådgivande kommitté och läkemedelsstudier för Biogen, Merck, Roche, Sanofi och Teva.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:20129

## REFERENSER

1. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol.* 2016;36(2):115-27.
2. Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol.* 2013;20(8):1153-60.
3. Identifiering av riskgrupper som löper störst risk att drabbas av ett särskilt allvarligt sjukdomsförlopp vid insjuknande i covid-19. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. Dnr 5.7-13632/2020.
4. Baker D, Amor S, Kang AS, et al. The underpinning biology relating to multiple sclerosis disease modifying treatments during the covid-19 pandemic. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102174.
5. Zheng C, Kar I, Chen CK, et al. Multiple sclerosis disease-modifying therapy and the covid-19 pandemic: implications on the risk of infection and future vaccination. *CNS Drugs.* 2020;34(9):869-76.
6. Pawlitzki M, Zettl UK, Ruck T, et al. Merits and culprits of immunotherapies for neurological diseases in times of covid-19. *EBioMedicine.* 2020;56:102822.
7. Hamdy SM, Abdel-Naseer M, Shehata HS et al. Managing disease-modifying therapies and breakthrough activity in multiple sclerosis patients during the covid-19 pandemic: toward an optimized approach. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:651-62.
8. Berntsson S, Kristoffersson A, Boström I, et al. Rapidly increasing off-label use of rituximab in multiple sclerosis in Sweden - outlier or predecessor? *Acta Neurol Scand.* 2018;138(4):327-31.
9. 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.* 2020;77(2):184-91.
10. Maarouf A, Rico A, Boutiere C, et al; under the aegis of OFSEP. Extending rituximab dosing intervals in patients with MS during the covid-19 pandemic and beyond? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e825.
11. Sormani, MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease modifying therapies and covid-19 severity in multiple sclerosis. Epub 15 jun 2020. <https://ssrn.com/abstract=3631244>
12. Simpson-Yap S, De Brouwer E, Kalincik T, et al. First results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative suggest anti-CD20 DMTs are associated with worse COVID-19 outcomes [abstract SS02.04]. *MSVirtual2020* (8th joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting), 8-13 sep 2020.
13. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al; Covisep investigators. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):e202581.
14. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with covid-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-704.
15. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Fingolimod in covid-19. NCT04280588.
16. Aguirre C, Meca-Lallana V, Barrios-Blandino A, et al. Covid-19 in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab: may the blockade of integrins have a protective role? *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102250.
17. Maghzi AH, Houtchens MK, Preziosa P, et al. Covid-19 in teriflunomide-treated patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2020;267(10):2790-6.
18. Mantero V, Abate L, Basilio P, et al. Covid-19 in dimethyl fumarate-treated patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* Epub 25 jun 2020. doi: 10.1007/s00415-020-10015-1.