

Nyhetsbrev NKMS

Oppdatering: MS- behandling og oppfølging og COVID -19

Oppdaterte råd for immunmodulerende behandling er samlet i en tabell (se vedlegg)

A. Doseringsintervallet for Tysabri

Det har kommet spørsmål fra kolleger vedrørende rådet om at doseringsintervallet for Tysabri bør økes til seks uker for klinisk stabile pasienter som har vært behandlet i minst seks uker.

Bakgrunnen er at pasienter som får påvist SARS-CoV-2, eller hjemmeisoleres med mistenkt smitte kort tid før planlagt infusjon ved uke seks, vil få utsatt behandlingen ytterligere, med risiko for ny sykdomsaktivitet.

Tilrådingen om å øke doseintervallet til seks uker er begrunnet i behovet for å begrense kontakten mellom pasienter og helsetjenesten, og derved forebygge smitteoverføring. For den enkelte pasient vi tiltaket redusere smitterisiko, men neppe påvirke sykdomsforløpet ved koronasykdom.

Vi mener dette rådet medfører så liten risiko for MS-forverring for den enkelte pasient at den er underordnet hensynet til redusert smitteoverføring:

Vi har foreløpig ikke direkte sammenlignbare data for effekten av ulike doseringsintervaller av Tysabri (det foregår en RCT som sammenligner forlenget og standard doseintervall, men dataene foreligger foreløpig ikke). Data fra flere pasientserier, med til sammen om lag 1500 pasienter, gir imidlertid ikke holdepunkter for at dosering med Tysabri med inntil åtte ukers intervaller medfører økt risiko for attack eller MR-aktivitet [1, 1-3]. Dette gjelder pasienter som allerede har mottatt behandling hver fjerde uke i seks måneder eller mer.

Ved lengre behandlingsavbrudd med Tysabri vil sykdomsaktiviteten nå nivået som var før behandlingsstart, og i noen tilfeller overstige dette (rebound). Risikoen for rebound er størst etter 4-8 måneder, for ny MR aktivitet noe tidligere [4]. Det er noe usikkerhet knyttet til når risikoen for sykdomsgjennombrudd melder seg. RESTORE-studien viste at det ikke var noen tegn til økt MR-aktivitet 8 uker etter siste infusjon med Tysabri, en liten tendens til nye kontrastladende MR-lesjoner etter 12 uker, og en betydelig økning etter 16 uker [5, 6].

Ut fra en samlet vurdering, ser det ikke ut til å være noen vesentlig risiko ved behandlingsavbrudd inntil åtte uker. Utover dette ser risikoen ut til å være akseptabelt lav i ytterligere en uke. Individuelle forhold som sykdomsaktivitet før oppstart med Tysabri og kroppsvekt kan påvirke dette. Pasienter med høy kroppsvekt har tendens til lavere serumkonsentrasjon og reseptormetning, som er assosiert med tendens til tidligere sykdomsgjennombrudd [7, 8].

Helsedirektoratets retningslinjer for isolasjon ved mistenkt og påvist Sars-CoV-2 er gjengitt nedenfor. De aller fleste av disse vil være isolert i sine hjem. Isolasjonstiden er 14 dager for asymptomatiske pasienter med positiv Sars-CoV-2 test, og 7 dager etter at symptomfrihet ved milde symptomer hos pasienter med mistenkt smitte. Dette betyr at behandlingen selv hos pasienter som er så uheldige å bli eksponert for smitte eller bli syke rett før planlagt behandling ved uke seks, i de aller fleste tilfeller kan gis behandling innen uke 8-9, uten risiko for smitteoverføring eller behov for særskilte smitteverntiltak. Ut fra en samlet vurdering mener vi at dosering av Tysabri hver sjettede uke best balanserer det overordnede samfunnshensynet om å hindre smitteutbredelsen og derved bevare helsetjenesten, og hensynet til den enkelte pasient. Unntak fra dette kan vurderes hos pasienter med kroppsvekt over 80-85 kilo og som har hatt svært uttalt sykdomsaktivitet før oppstart.

1. **Pasienter som er sykehusinnlagt.** Prøvetakning av øvre luftveier og/eller nedre luftveier gjentas i forløpet av behandling etter individuell vurdering avhengig av klinisk bilde. Etter at pasienten er blitt klinisk frisk kan isolasjonstiltak opphøre etter to negative RT-PCR testresultater for SARS-CoV-2 med **minimum 24 timers mellomrom**. Hvis testen er positiv hos pasient som fortsatt trenger behandling i helseinstitusjon opprettholdes isolasjonstiltak. Retesting kan vurderes, men tidligst etter 2-4 dager. Ved vedvarende positive svar kan andre diagnostiske kriterier vurderes, for eksempel CT-thorax. Isolasjonstiltak kan oppheves 6-8 dager etter at pasienten er symptomfri.
2. **Pasienter som er hjemmeisolerte.** For pasienter med milde symptomer som har fått påvist SARS-CoV-2 og er hjemmeisolerte kan isolasjon opphøre 7 dager etter symptomfrihet. Retesting anbefales ikke, da det på det nåværende tidspunkt ikke foreligger gode nok data for å avgjøre når «viral clearance»** oppnås.
3. **Asymptomatiske personer i isolasjon.** For asymptomatiske personer som er testet og funnet positive for SARS-CoV-2 med RT-PCR opphører isolasjonstiden 14 dager etter positiv test. Testing av personer som ikke utvikler symptomer, anbefales ikke. Dette fordi man ikke vet hvor i forløpet asymptomatiske personer befinner seg, og det ikke foreligger god nok kunnskap omkring testresultater i forløpet av Covid-19 og «viral clearance»**

B. Henvendelse til fagdirektørene om mulighet for oppstart av Tysabri

Før coronaepidemien søkte NKMS om unntak for enkelte undergrupper fra vedtaket om at behandling med Tysabri ikke lenger kan startes. Beslutningsforum avslo dette i et møte (30.03.20):

1. «Natalizumab (Tysabri®) innføres ikke til behandling av følgende undergrupper av pasienter med RRMS¹:
 - ¹ RRMS - Relapserende remitterende multipel sklerose
 - pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom
 - pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker
 - pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og cladribin
2. Det er manglende dokumentasjon på klinisk effekt av natalizumab til pasienter i disse undergruppene.
3. Med tilbudt pris er kostnaden ved innføring av natalizumab til behandling av pasienter i disse undergruppene fortsatt for høy.»

Etter utbruddet av coronaepidemien sendte NKMS forespørsel til de regionale fagdirektørene om å kunne å starte behandling med Tysabri hos JCV-negative MS-pasienter hvor det er indikasjon for oppstart av/ending til høyeffektiv MS-behandling (forespørsel sendt 16/3). Vi har sendt flere henvendelser, men har ennå ikke fått svar på dette.

C. Doseringsintervallet for rituksimab og okrelizumab

Det har kommet spørsmål fra kolleger vedrørende rådet om at en bør vurdere å øke doseringsintervallet for rituksimab med opptil ett år hos klinisk stabile RRMS-pasienter som har vært behandlet i minst ett år. Bakgrunnen er mindre dokumentasjon på bevart effekt ved lengre doseringsintervaller av rituksimab.

Rådet er gitt for å redusere hyppigheten av kontakter med helsevesenet, for å redusere smitterisiko. Om det er forskjeller i effekt ved dosering av rituksimab med intervall 6 måneder/1 år intervall er gjenstand for en pågående klinisk studie i Sverige. Effekten av rituksimab er betydelig mer langvarig enn 6 måneder. Ved analyse av data fra seponering av rituksimab av ulike grunner hos 92 MS-pasienter, med oppfølging i gjennomsnittlig 29 måneder (7-92 måneder), var attackraten i seponeringsperioden svært lav [9].

Vi har oppdatert og nyansert rådene om behandlingsintervaller, se tabell (vedlegg). Generelt tilråder vi at man vurderer forventet nytte og risiko hos den enkelte pasient. Yngre pasienter med aktiv inflammatorisk sykdom før oppstart vil gjennomgående ha størst nytte av behandlingen og minst tendens til at den bidrar til økt risiko for alvorlig forløp ved coronainfeksjon. Eldre pasienter med progressiv sykdom har liten forventet nytte og større forventet risiko. Uavhengig av alder og sykdomsaktivitet er det sannsynlig at risikoen øker hos pasienter som har lavt IgG (<7 g/l).

Referanseliste

- [1] Zhovtis RL, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Aug;87(8):885-9.
- [2] Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2014 Sep;7(5):227-31.

- [3] Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, Tamim H, Nicolas J, Khoury SJ, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2018 Aug;24:113-6.
- [4] Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, Iaffaldano P, Fantaccini S. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419837809.
- [5] Kaufman M, Cree BA, de SJ, Fox RJ, Gold R, Hartung HP, et al. Radiologic MS disease activity during natalizumab treatment interruption: findings from RESTORE. *J Neurol* 2015 Feb;262(2):326-36.
- [6] Fox RJ, Cree BA, de SJ, Gold R, Hartung HP, Jeffery D, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014 Apr 29;82(17):1491-8.
- [7] Zhovtis RL, Li X, Goldberg JD, Hoyt T, Christensen A, Metzger RR, et al. Pharmacodynamics of natalizumab extended interval dosing in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020 Mar;7(2).
- [8] Foley JF, Goelz S, Hoyt T, Christensen A, Metzger RR. Evaluation of natalizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics with standard and extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord* 2019 Jun;31:65-71.
- [9] Juto A, Fink K, Al NF, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord* 2020 Jan;37:101468.