

## ADVIES LANDELIJKE MS WERKGROEP VAN DE NVN OVER COVID 19 VACCINATIES EN BEHANDELING BIJ MENSEN MET MULTIPLE SCLEROSE

December 2021

Het hier gegeven advies is mede gebaseerd op de adviezen van de MSIF [The coronavirus and MS – updated global advice \(msif.org\)](https://www.msif.org). Het kan aan de hand van nieuwe inzichten aangepast worden. De adviezen gelden voor het Pfizer, Moderna, AstraZeneca en Johnson&Johnson vaccin. Dit zijn de vaccins die momenteel in Nederland gegeven zijn en worden.

*Het advies aan alle patiënten met MS is om zich te laten vaccineren. Dit geldt ook voor mensen met ziektemodulerende therapie*

### Advies timing eerste vaccinatie bij gebruik van ziektemodulerende therapie

MIDDEL	ADVIES
Alemtuzumab (Lemtrada)	Vaccineren, bij voorkeur minimaal 4 weken voor of 24 weken na laatste gift
Cladribine (Mavenclad)	vaccineren, bij voorkeur 2- 4 weken voor cladribine of 18 weken na laatste gift
Dimethylfumaraat (Tecfidera)	vaccineren zodra mogelijk
Fingolimod (Gilenya)	vaccineren zodra mogelijk
Glatirameeracetaat (Copaxone)	vaccineren zodra mogelijk
Interferon- $\beta$ (Avonex, Betaferon, Plegridy, Rebif)	vaccineren zodra mogelijk
Natalizumab (Tysabri)	vaccineren zodra mogelijk
Ocrelizumab (Ocrevus)/Rituximab	vaccineren bij voorkeur 2-4 weken voor of 12 weken na laatste gift
Ofatumumab (Kesimpta)	vaccineren, bij voorkeur 2-4 weken voor ofatumumab; Geen advies over termijn na ofatumumab
Ozanimod (Zeposia)	vaccineren zodra mogelijk
Siponimod (Mayzent)	vaccineren zodra mogelijk
Teriflunomide (Aubagio)	vaccineren zodra mogelijk
Stamcelbehandeling	vaccineren, bij voorkeur minimaal 4 weken voor of 3 maanden na behandeling
Methylprednisolon stootkuur	vaccineren, bij voorkeur minimaal 3-5 dagen na laatste gift

### Advies bij start van ziektemodulerende therapie

Het verdient aanbeveling 'verminderde vaccinatierespons' op S1P-modulerende of B-cel depletende therapie mee te nemen in gesprekken over start of escalatie van ziektemodulerende therapie.

Indien de mogelijkheid bestaat te wachten met starten van fingolimod, siponimod, ozanimod, cladribine, alemtuzumab en ocrelizumab, heeft het voorkeur minimaal 2 weken vóór start ervan te vaccineren voor het bereiken van betere effectiviteit. Dan is in elk geval de essentiële eerste dosis zonder immunosuppressiva toegediend. Bij voorkeur wordt langer gewacht, zodat ook de tweede dosis kan worden gegeven vóór start (minimaal 4 weken voor start), maar dit zal in praktijk vaak niet mogelijk zijn. Bij de andere ziektemodulerende therapieën kan ongeacht de vaccinatiestatus gestart worden met de behandeling.

## Interval tussen influenza en COVID-vaccinatie

Het advies is om een interval van minimaal 7 dagen aan te houden tussen COVID- en influenzavaccinatie.

## Behandeling van MS-patiënten met COVID-19

De mogelijkheid bestaat om patiënten die geen SARS-CoV-2 antistoffen hebben bij behandeling met S1P-modulatoren of B-cel depleterende therapie te behandelen met REGN-COV2 (casirivimab en imdevimab; therapeutische antistoffen tegen spike-eiwit). Deze behandeling is door EMA goedgekeurd, maar in Nederland nog niet geregistreerd.

Het is van belang zich te realiseren dat er op termijn mogelijk schaarste aan REGN-COV2 kan ontstaan bij laagdrempelig voorschrijven. Vooralsnog lijkt gepaste terughoudendheid in het voorschrijven verstandig, waarbij deze terughoudendheid met name geldt bij gebruik van S1P-modulatoren gezien het bijna altijd gunstige beloop van COVID-19 bij gebruik van deze middelen. Behandeling met REGN-COV2 is vooral te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico op ernstig beloop van COVID-19.

Het advies is patiënten die behandeld worden met S1P-modulatoren of B-cel depleterende middelen actief te benaderen zodat zij op de hoogte zijn van deze behandeloptie en zij zich bij u kunnen melden bij aangetoonde COVID-19 om de behandelindicatie te beoordelen. Verwachtingsmanagement lijkt hierin van belang, het zou kunnen blijken dat behandeling niet noodzakelijk is..

Het lijkt verstandig de volgende groep personen te behandelen met REGN-COV2:

1. MS met bewezen en kort bestaande COVID-19 **en**
2. ontbreken van SARS-Cov2 antistoffen tijdens of kort voor de huidige infectie (doorgaans bij gebruik S1P-modulatie of B-cel depleterende middelen) **en**
3. minimaal één bijkomende risicofactor voor een slecht beloop.\*

Voor personen die voldoen aan voorwaarden 1 en 2 maar niet aan 3 kan een afwachtend beleid overwogen worden, met name bij gebruik van S1P-modulatoren.

Over de praktische kanten van het voorschrijven en leveren van het medicijn kunt u contact met de eigen infectioloog opnemen.

\* Zie adviezen van RIVM (<https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/risicogroepen>) en EMA betreffende REGN-COV2 ([Ronapreve, INN-casirivimab and imdevimab \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/CTX/CTX-197/CTX-197-epar-publication_en)), alsook SWABID ([Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 \(infectie met SARS-CoV-2\) | SWAB](https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2021/02/04/covid-19-vaccinatie-astrazeneca-vaccin/Advies-COVID-19-vaccinatie-AstraZeneca-vaccin.pdf)), de laatste gebaseerd op Gezondheidsraad (<https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2021/02/04/covid-19-vaccinatie-astrazeneca-vaccin/Advies-COVID-19-vaccinatie-AstraZeneca-vaccin.pdf>).

## Achtergronden bij de adviezen

Mensen met MS kunnen zich gewoon laten vaccineren. Alleen levend verzwakte vaccins kunnen niet gegeven worden aan mensen die ziektemodulerende behandeling krijgen.

Bij patiënten behandeld met B-cel deplerende therapie of S1P modulatoren en de eerste maanden na behandeling met alemtuzumab, cladribine en stamceltherapie is de respons met beschermende antistoffen verlaagd. Om die reden is deze groep patiënten oktober 2021 een 3<sup>e</sup> prik aangeboden. Het huidige advies is om na een vaccinatie minimaal 6 maanden te wachten alvorens een booster prik te geven. Onderzoek in de Nederlandse populatie heeft aangetoond dat deze derde prik maar beperkt vaker seroconversie en hogere antistoftiters geeft bij anti-CD20 (bij ocrelizumab van 36 naar 46% positieve antistoffen) en S1P (bij fingolimod van 37 naar 50%) behandeling. Daarnaast is hierbij gebleken dat het percentage met beschermende antilichaam respons na eerste vaccinatie hoger is indien vaccinatie meer dan 3 maanden na B-cel deplerende therapie dan indien dit kort nadien gegeven wordt (50 vs. 26%), wat tot een lastige afweging leidt.

COVID19 vaccinaties: in Europa zijn het Pfizer-, Moderna-, AstraZeneca- en Johnson&Johnson-vaccin goedgekeurd. Pfizer- en Moderna-vaccin betreffen mRNA vaccins, hetgeen een nieuw soort vaccins zijn. De vaccinatie bestaat uit een tweetal injecties met een drie (Pfizer) of vier (Moderna) weken interval. Immunisatie treedt op na ongeveer 4 weken. Bij het AstraZeneca- en Johnson&Johnson vaccin is er sprake van een non-replicating viral vector vaccine. De genetische code van het coronavirus wordt gestopt in een aangepast adenovirus, welke zichzelf niet kan repliceren. Het AstraZeneca vaccin bestaat uit een tweetal injecties, bij voorkeur met een 4 weken interval. Het Johnson&Johnson vaccin bestaat uit een eenmalige injectie. Tijdens de studies met het AstraZeneca-vaccin (Voysey et al) zijn in de onderzochte populatie (zonder voorafgaande gezondheidsproblemen) in de vaccin groep (n=5807) 1 myelitis en 1 opvlamming van MS opgetreden en in de controle groep (n=5829) 1 myelitis. Een onafhankelijke boordeling van deze casus typeerde van deze 2 casus als 'waarschijnlijk niet gerelateerd' aan de interventie, en 1 van deze casus (afkomstig uit de actief behandelde groep) als 'mogelijk gerelateerd' aan behandeling.

Op basis van de beschikbare data is het op dit moment nog niet mogelijk om uitspraken te doen of het ene vaccin beter of veiliger zou zijn dan het andere voor mensen met MS, ook niet wat betreft zeldzame bijwerkingen als trombose en 'vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia'(VITT). Ook uit landen waar al uitgebreid gevaccineerd is zijn geen veiligheid meldingen voor bepaalde subgroepen bekend. Andere vaccins zijn momenteel nog in onderzoek.

Wij nemen het advies van de Gezondheidsraad over dat ook mensen met doorgemaakte COVID-19 bij wie er mogelijk een verminderde vaccinrespons is het beste een volledig vaccinatieschema kunnen krijgen, dit in tegenstelling tot gezonde personen bij wie na doorgemaakte COVID-19 één dosis vaccin volstaat.

Wat betreft de REGN-COV2 behandeling blijkt uit onderzoek dat indien dit binnen zeven dagen na de eerste symptomen van COVID-19 wordt gegeven aan patiënten met een verhoogd risicoprofiel maar zonder extra zuurstofbehoefte, de kans op ziekenhuisopname of overlijden afneemt van 3,4% naar 0,9%. In de relevante studies bestonden de personen met verhoogd risicoprofiel vooral uit mensen > 50 jaar, obesitas met BMI  $\geq$  30 en cardiovasculaire ziekte en was maar 3% van de deelnemers geïncludeerd op basis van het gebruik van immunosuppressiva. Er is geen aparte analyse van het effect van REGN-COV2 beschikbaar voor deze voor ons meest interessante subgroep, echter 'Post-hoc analysis across risk factor subgroups for severe COVID-10 disease showed similar clinical benefit in reduction in COVID-19-related hospitalization or all-cause death across all groups.'

## **RIVM advies en internationale adviezen**

[COVID-19-vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten | LCI richtlijnen \(rivm.nl\)](#)

[COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS | National MS Society | National Multiple Sclerosis Society](#)

[MS Society Medical Advisers release consensus statement on MS treatments and COVID-19 vaccines | Multiple Sclerosis Society UK](#)

[Vaccinatie tegen COVID-19 | MS-Liga Vlaanderen \(ms-vlaanderen.be\)](#)

<https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/risicogroepen>

[Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 \(infectie met SARS-CoV-2\) | SWAB](#)

<https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2021/02/04/covid-19-vaccinatie-astrazeneca-vaccin/Advies-COVID-19-vaccinatie-AstraZeneca-vaccin.pdf>

## **Literatuur**

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine  
L.R. Baden NEJM. December 30, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine  
Fernando P. Polack NEJM December 10, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK  
Merryn Voysey et al Lancet. 2020 Dec 8;397(10269):99-111.

Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. Sadoff et al  
N Engl J Med. 2021 Jan 13; doi: 10.1056/NEJMoa2034201.

Practice guideline update summary: Vaccine preventable infections and immunization in multiple sclerosis Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology  
Mauricio F. Farez, et al Neurology 2019;93:584-594.

REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. Weinreich et al. N Engl J Med **Januari** 2021; 384(3):238-251.

REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19.  
Weinreich et al. N Engl J Med 385;23:e81

[Ronapreve, INN-casirivimab and imdevimab \(europa.eu\)](#)

[Ronapreve | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)