

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

Februari 2022

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 beschikbaar zijn.

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; na behandeling vaccineren zodra mogelijk |
| Dimethylfumaraat (Tecfidera) | vaccineren zodra mogelijk |
| Fingolimod (Gilenya) | vaccineren zodra mogelijk |
| Glatirameeracetaat (Copaxone) | vaccineren zodra mogelijk |
| Interferon- β (Avonex, Betaferon, Plegridy, Rebif) | vaccineren zodra mogelijk |
| Natalizumab (Tysabri) | vaccineren zodra mogelijk |
| Ocrelizumab (Ocrevus)/Rituximab | vaccineren bij voorkeur 2-4 weken voor of tenminste 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 |
| Ponesimod (Ponvory) | 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 |

* Zie 'Achtergronden bij de adviezen' voor verdere toelichting

Advies bij start van ziektemodulerende therapie

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

Als patiënten die starten met S1P-modulerende of B-cel depletende therapie nog niet gevaccineerd zijn, heeft het de voorkeur minimaal 2-4 weken vóór start ervan te vaccineren voor het bereiken van betere effectiviteit. Op individueel niveau moet worden afgewogen of een volledige vaccinatieschema kan worden gegeven of dat behandeling al moet worden gestart na een eerste vaccinatie.

Bij de andere ziektemodulerende therapieën kan ongeacht de vaccinatiestatus gestart worden met de behandeling.

Interval tussen influenza en COVID-vaccinatie

Het advies is na een griep prik minimaal zeven dagen te wachten voor een coronavaccinatie kunt krijgen. Na een coronavaccinatie minimaal 14 dagen wachten alvorens de griep prik kan worden gegeven.

Derde vaccinatie en boostervaccinatie

Voor de meeste Nederlanders bestaat de basisvaccinatie uit twee prikken, maar voor mensen met een verminderde afweer uit drie prikken. Deze mensen hebben hiervoor eind 2021 een uitnodiging ontvangen. Momenteel ontvangt iedereen die dat wil een boostervaccinatie als 'oppepper' na de basisvaccinatie. Ook mensen die een derde vaccinatie hebben ontvangen komen voor een boostervaccinatie in aanmerking. Voorwaarde is wel dat deze minimaal drie maanden na de derde vaccinatie plaats vindt.

Behandeling van MS-patiënten met COVID-19

In december 2021 wezen we op de mogelijkheid om patiënten die geen SARS-CoV-2 antistoffen hebben bij gebruik van S1P-modulatoren of B-cel depletierende therapie te behandelen met REGN-COV2 (casirivimab en imdevimab). Dit advies betrof mensen met:

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

Dit advies geldt nog steeds voor mensen die zijn besmet met de delta-variant van SARS-Cov-2. Echter, inmiddels veroorzaakt de omikron-variant 95% van alle besmettingen, die waarschijnlijk veel minder gevoelig is voor REGN-COV2. Nog voor de verspreiding van de omikron-variant werd aangetoond dat de monoclonale antistof sotrovimab de kans verkleint dat COVID-19 leidt tot ziekenhuisopname of overlijden van mensen met COVID-19 en minimaal één risicofactor voor een ernstig beloop. Bij *in vitro* studies is sotrovimab werkzaam tegen de omikron-variant, zodat behandeling met sotrovimab kan worden overwogen bij een verhoogd risico op een ernstig beloop van COVID-19 (meewegend dat het beloop van omikron gunstiger lijkt dan van eerdere varianten).

De situatie is ingewikkeld en verandert bovendien bijna wekelijks. Het advies blijft uw patiënten aan te raden contact met u op te nemen als zij een COVID-19 besmetting hebben opgelopen en voldoen aan bovenstaande criteria.

Beschermingsmiddelen en zelftesten

Mensen die S1P-modulatoren of B-cel depletierende therapie gebruiken en die na vaccinatie geen antistoffen hebben of die waarschijnlijk niet hebben en daarom voor thuisisolatie hebben gekozen, komen in aanmerking voor gratis door de apotheek verstrekte pakketten met persoonlijke beschermingsmiddelen en zelftesten. Zij kunnen dit aanvragen via: [Uitgifte persoonlijke bescherming](#)

* Zie adviezen van RIVM (<https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/risicogroepen>); EMA ([Ronapreve, INN-casirivimab and imdevimab \(europa.eu\)](#)); SWABID inclusief addenda 23-12-2021 en 20-1-2022 ([Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 \(infectie met SARS-CoV-2\) | SWAB](#)); Gezondheidsraad (<https://www.gezondheidsraad.nl/binaries/gezondheidsraad/documenten/adviezen/2021/02/04/covid-19-vaccinatie-astrazeneca-vaccin/Advies-COVID-19-vaccinatie-AstraZeneca-vaccin.pdf>). Zie [Beschikbaarheid en bestelprocedure van COVID-geneesmiddelen | RIVM](#) voor de bestelprocedure.

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^e prik aangeboden. Het huidige advies is om na een derde vaccinatie minimaal 3 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%). Bij een klein aantal patiënten is gevonden dat vanaf twee weken na behandeling met cladribine een goede immuunrespons op vaccinatie optreedt (Grothe et al).

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 uitgebreider gevaccineerd is zijn geen veiligheidsmeldingen 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 geïncubeerd 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.' Van belang is wel dat dit onderzoek betrof bij de toen heersende delta-variant.

Wat betreft sotrivimab bleek behandeling van niet gevaccineerde en niet opgenomen patiënten met één risicofactor voor een ernstig beloop van COVID-19 met sotrovimab binnen vijf dagen leidde tot een afname van het aantal klinische opnames, met een 'number needed to treat' van ongeveer 17 (Gupta et al). Ten tijde van de studie was er nog niet of nauwelijks sprake van verspreiding van de omikron-variant onder de bevolking. Daarom zal naar verwachting de 'number needed to treat' inmiddels hoger liggen, gezien het mildere beloop van de nu heersende omikron-variant.

Bij in vitro onderzoek en in een diermodel werd aannemelijk gemaakt dat sotrovimab werkzaam is tegen de omikron-variant. Er is nog geen onderzoek dat dit bevestigt bij mensen die COVID-19 hebben veroorzaakt door de omikron-variant.

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>

[Omicron variant B.1.1.529 | RIVM](#)

Literatuur

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

Cathcart A, et al. [The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2 | bioRxiv](#)

Farez et al. Neurology 2019;93:584-594. 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.

Grothe C, Steffen F, Bittner S. J Cent Nerv Syst Dis 2021. Humoral immune response and lymphocyte levels after complete vaccination against COVID-19 in a cohort of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets.

Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021;385(21):1941-1950.

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

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

Voysey et al Lancet. 2020 Dec 8;397(10269):99-111. 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

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

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

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

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