

Monoklonale antistoffer – behandling af gravide ved COVID-19

Baggrund

DSOG og Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI) evaluerer i samarbejde alle behandlingstilbud for gravide med SARS-CoV-2/COVID-19.

Ligeledes indgår DSOG i et arbejde under Sundhedsstyrelsen med en national klinisk anbefaling (NKA) om behandling mod COVID-19 (endnu ikke afsluttet).

DSI opdaterer løbende de gældende retningslinjer for anvendelse af monoklonale antistoffer (mAb).

mAb anbefales til personer i øget risiko for alvorlig COVID-19, herunder gravide i øget risiko. Anbefalingen justeres løbende ud fra både viden om virusvariant, sygdomsbillede og diverse organisatoriske faktorer.

På baggrund af ovenstående anbefales mAb til gravide i særlig risiko uanset symptomgrad eller gestationsalder, se seneste version af inkluderede risikogrupper.

Randomiserede studier har vist, at tidlig behandling med mAb mod SARS-CoV-2 spike proteinet givet til ambulante patienter kan reducere den relative risiko for indlæggelse eller død med 70-85% med absolut risiko reduktion på 2-6% (1-5). Number needed to treat for at undgå indlæggelse/død er fundet i størrelsesordenen 16 til 20.

RECOVERY- og TICO-studierne, som inkluderede patienter indlagt med COVID-19, viste gavnlig effekt af behandling med mAb til patienter, som var seronegative forud for behandlingen, mens der for seropositive patienter var tendens til dårligere outcome ved behandling med mAb. I RECOVERY-studiet reducerede behandling med Casirivimab + Imdevimab den relative risiko for progression til respiratorbehandling eller død med ca. 20% blandt patienter, der var seronegative ved baseline (4). Blandt 9.785 patienter var 3.153 (32%) seronegative for SARS-CoV-2, 5.272 (54 %) seropositive og 1.360 (14 %) patienter havde en ukendt baseline antistofstatus. I den seronegative patientgruppe døde 396 (24%) af 1.633 patienter indenfor 28 dage, som var allokeret til REGEN-COV og 451 (30%) af 1.520 patienter allokeret til sædvanlig pleje, (rate ratio 0,80; 95% CI 0,70-0,91; p = 0,0010). Samme effekt blev ikke vist for patienter, der var anti-SARS-CoV-2 antistof positivt ved randomisering. Kun 25 kvinder rekrutteret til undersøgelsen var gravid, men der er ingen grund til at antage, at effekten af mAb i graviditeten vil være anderledes end for ikke-gravide.

I TICO-studiet fandt man, blandt patienter uden antistoffer ved inklusion, at rate ratioen for "sustained recovery" på dag 90 var 1,24 for Bamlanivimab versus placebo (95% konfidensinterval: 0,90-1,70) (5).

Somersan-Karakaya et al. undersøgte effekten af Casirivimab + Imdevimab blandt indlagte med kort symptomvarighed og ingen eller lavdosis iltbehandling, og fandt cirka 40% reduktion i risiko for respiratorbehandling/død versus placebo blandt indlagte sero-negative og ingen gavnlig effekt blandt sero-

positive (8).

MAB er på verdensplan nu givet til talrige gravide med COVID-19, men der er fortsat meget få case-rapporter med data for gravide med COVID-19 ud over ovenstående fra RCT.

Mayer et al. rapporterede om god effekt af behandling med mAb til 2 ikke-vaccinerede gravide kvinder med mild til moderat COVID-19 uden fund af bivirkninger til behandlingen eller føtal påvirkning (9).

Hirshberg et al. fandt 4 gravide kvinder (GA 12-32) blandt 813 patienter som modtog mAb, alle kategoriserede med mild til moderat sygdom. Ingen af patienterne havde behov for yderligere hospitalsbehandling efter mAb (10). To kvinder fødte til terminen, 2 var fortsat gravide. Ingen havde bivirkninger til behandlingen eller føtal påvirkning.

MAB og eventuel føtal risiko

De mAb, som anvendes ved COVID-19 (casirivimab og imdevimab (virkning på delta-variant), samt sotrovimab (virkning på omikron-variant)), indeholder anti-spike-protein neutraliserende antistoffer. Disse antistoffer er humant immunglobulin G1-kappa (IgG) med Fc-receptorer. De er at betragte som "almindelige" polyklonale antistoffer, som også aktiveres ved andre infektioner og de er ikke rettede mod det humane protein.

MAB vil kunne diffundere over moderkagen eller findes i modermælk, men da mAb ikke har humane "mål", betragtes behandlingen som ufarlig for fosteret eller det nyfødte barn.

FDA har siden foråret 2021 anbefalet bruge af mAb til gravide, samme gælder for det canadiske og australske medicinske selskaber.

Data om sikkerheden af andre typer af mAb under graviditet er tidligere blevet evalueret i en række kohorte- og registerundersøgelser, der alle indikerer, at eksponering under graviditet ikke er forbundet med en øget risiko for uønskede graviditetsudfald sammenlignet med ikke-eksponerede graviditeter med de samme underliggende medicinske sygdomme (11). Dette understøttes af en konsensusrapport vedr.

immunsupprimerende og biologiske lægemidler under graviditet og amning (12). Her fandt man ingen tegn på øget risiko for uønskede graviditetsudfald eller misdannelser.

Nogle mAb transporteres over moderkagen (og kan også komme i modermælk) og der foreligger på nuværende tidspunkt ikke data for dette.

MAB til gravide har været anvendt gennem flere år ved en række andre infektions- (ex. varicella) og autoimmune sygdomme. Der er ikke rapporteret øget maternel eller føtal risiko ved disse behandlinger.

Forslag til patientinformation

Vi anbefaler, at du behandles med monoklonale antistoffer mod din COVID-infektion, fordi du er i øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb.

Gennem flere måneder har gravide kvinder internationalt og også i Danmark fået tilbudt behandling med monoklonale antistoffer for at forhindre alvorlig COVID-19-infektion.

Studier har vist, at denne behandling kan nedsætte risikoen for alvorlig COVID-19, herunder risikoen for indlæggelse på intensivafdeling og risiko for død pga. COVID-19.

Gravide kvinder med COVID-19 er dog ikke blevet inkluderet i forskningsforsøg med monoklonale antistoffer. Manglen på forsøg hos gravide betyder ikke, at det er skadeligt for gravide kvinder eller deres fostre, men det betyder, at vi endnu ikke har offentliggjort sikkerhedsdata for medicinen.

Der er langvarig erfaring med antistofbehandling til andre sygdomme under graviditet, f.eks. skoldkoppeinfektion, hvor der ikke er fundet negative virkninger på graviditeten eller fosteret/barnet.

Referencer:

1. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, m.fl. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 14. juli 2021;NEJMoa2102685. 17.
2. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, m.fl. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. januar 2021;384(3):238–51. 18.
3. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, m.fl. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 29. september 2021;NEJMoa2108163. 19.
4. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, m.fl. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 jun [henvist 11. august 2021]. Tilgængelig hos: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.15.21258542> 20.
5. ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, m.fl. Clinical and Virological Response to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 jul [henvist 3. september 2021]. Tilgængelig hos: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.19.21260559> 21.
6. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, m.fl. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 27. oktober 2021;NEJMoa2107934.1160. Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Lopez-Jimenez J, Adam MP, et al. Birth outcomes in women who have taken adalimumab in pregnancy: A prospective cohort study. *PloS one* 2019;14(10):e0223603 161. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation : A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. *Wien Klin Wochenschr* 2019;131(1-2):29-44
7. Camporota L, Meadows C, Ledot S, Scott I, Harvey C, Garcia M, et al. Consensus on the referral and admission of patients with severe respiratory failure to the NHS ECMO service. *Lancet Respir Med* 2021;9(2):e16-e17
8. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, m.fl. REGEN-COV[®] for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 nov [henvist 26. november 2021]. Tilgængelig hos: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.11.05.21265656>

9. Mayer et al. Monoclonal Antibodies Casirivimab and Imdevimab in Pregnancy for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*, 2021;138:937-9.
file:///C:/Users/hwes0005/Downloads/Monoclonal_Antibodies_Casirivimab_and_Imdevimab_in.20.pdf
10. Hirshberg et al. Monoclonal antibody treatment of symptomatic COVID-19 in pregnancy: initial report. *AJOG*, dec 2021, 688-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.025> '
11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01920/full>
12. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342891/pdf/508_2019_Article_1448.pdf