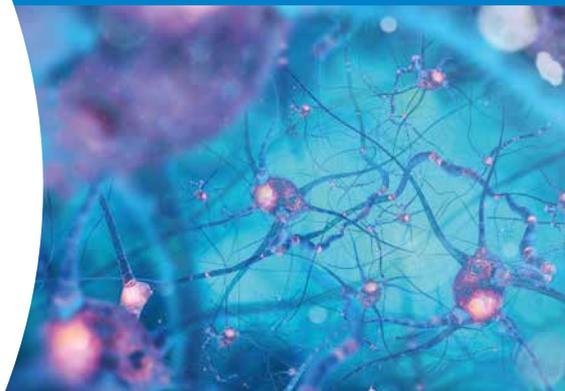


ANNO IV - n° 2/2022

# MSU

MULTIPLE SCLEROSIS **UPDATE**

Periodico di aggiornamento scientifico e professionale



L'impatto dell'età sulla progressione della malattia

*Francesca Ruscica*

La paura del farmaco e l'aderenza terapeutica. Un caso emblematico in epoca Covid

*Graziana Scialpi*

Parola d'ordine: "Terapia Personalizzata"

*Massimiliano Calabrese*

Covid-19 e sclerosi multipla: scenari terapeutici durante la pandemia in Italia

*Elena Colombo*

**Registrazione del Tribunale di Milano**

n. 1981/2019 del 14/02/2019

**Direttore responsabile**

Massimo Padula

**Direttore editoriale**

Federico Padula

**Board Editoriale**

Prof. Salvatore Cottone - Ospedale Villa Sofia, Palermo

Prof. Diego Centonze - IRCCS Neuromed, Pozzilli

**Progetto grafico**

InfoDyn srl

**Coordinamento editoriale**

InfoDyn srl - Milano

Tel. +39 02 89693750 - Fax +39 010 8563451

info@multiplesclerosisupdate.it

**Stampa**

Sincronia in Printing s.r.l.

Via C. Balbo, 30 - Legnano

**Direzione, redazione e amministrazione**

Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

**Sito Internet**

[www.multiplesclerosisupdate.it](http://www.multiplesclerosisupdate.it)

**Editore**

InfoDyn Edizioni. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

**Norme per gli Autori**

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

**Norme generali**

Il contenuto del testo va redatto utilizzando un programma di videoscrittura e salvato con estensione .doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo, 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale. Il materiale da pubblicare va indirizzato a: MSU - Multiple Sclerosis Update c/o The Bridge One s.r.l. Viale Brianza, 22 - 20127 Milano.

**Avvertenze ai lettori**

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## Indice

**L'impatto dell'età sulla progressione della malattia** **4**

---

Francesca Ruscica

**La paura del farmaco e l'aderenza terapeutica.  
Un caso emblematico in epoca Covid** **8**

---

Graziana Scialpi

**Parola d'ordine: "Terapia Personalizzata"** **10**

---

Massimiliano Calabrese

**Covid-19 e sclerosi multipla: scenari terapeutici  
durante la pandemia in Italia** **14**

---

Elena Colombo

# L'impatto dell'età sulla progressione della malattia

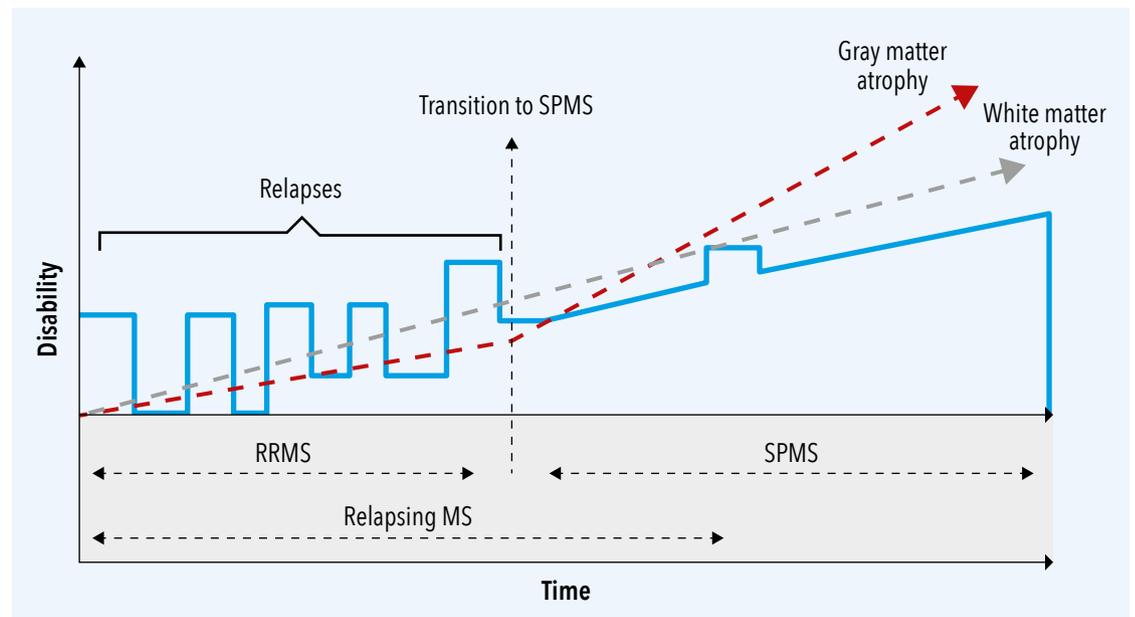
Francesca Ruscica  
Centro Sclerosi Multipla, U.O.C. di Neurologia - Ospedale G. Giglio, Cefalù (PA)

## Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica immuno-mediata ad eziologia sconosciuta caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione, astrogliosi, perdita neuronale e assonale che coinvolge il cervello e il midollo spinale. La maggior parte dei pazienti con SM segue un decorso iniziale a ricadute e remissioni (SMRR), caratterizzato da deficit neurologici acuti ad andamento episodico (ricadute) con recupero completo o parziale. La SMRR evolve dopo 10-15 anni dall'esordio, in circa l'80% dei pazienti in SMSP, caratterizzata da accumulo progressivo di disabilità. Dal 10 al 15% dei pazienti con SM ha una forma primaria progressiva (SMPP), cioè con graduale e progressivo peggioramento sin dall'esordio della malattia, in genere la SMPP si presenta in un'età d'esordio più avanzata rispetto alla SMRR<sup>(1)</sup>.

## Fattori prognostici di conversione da SMRR a SMSP

La diagnosi di conversione da SMRR a SMSP per i clinici è una sfida, in quanto spesso vi è una sovrapposizione tra progressione e presenza di ricadute (Fig. 1), inoltre non vi sono criteri clinici, di *imaging*, immunologici o patologici chiari che definiscano l'inizio della SMSP o il passaggio alla fase progressiva della malattia<sup>(2-3)</sup>. I neurologi spesso diagnosticano la SMSP in modo retrospettivo, il che significa un ritardo nella diagnosi di progressione anche di alcuni anni<sup>(4)</sup>. Fattori di rischio associati allo sviluppo di SMSP includono caratteristiche demografiche e cliniche quali l'età avanzata all'esordio della SM<sup>(5-6)</sup>, il sesso maschile, il fumo, le comorbidità, l'alta frequenza di ricadute all'esordio, la durata più lunga di malattia, l'esordio con sintomi di tronco encefalo, cerebellari o midollari, un



**Fig. 1** - Transizione da SMRR a SMSP (da Boyko et al, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2021)

punteggio *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) basale più alto e un precoce aumento del punteggio EDSS. Per individuare precocemente la progressione della disabilità sono stati identificati inoltre *biomarkers* quali presenza di bande oligoclonali nel liquor, alti livelli di neurofilamenti a catena leggera (NFL) nel siero e nel liquor<sup>(7)</sup> e caratteristiche di *neurimaging* quali alto numero di lesioni T2, numero di lesioni corticali, atrofia della sostanza grigia, lesioni del midollo spinale<sup>(8-9)</sup>.

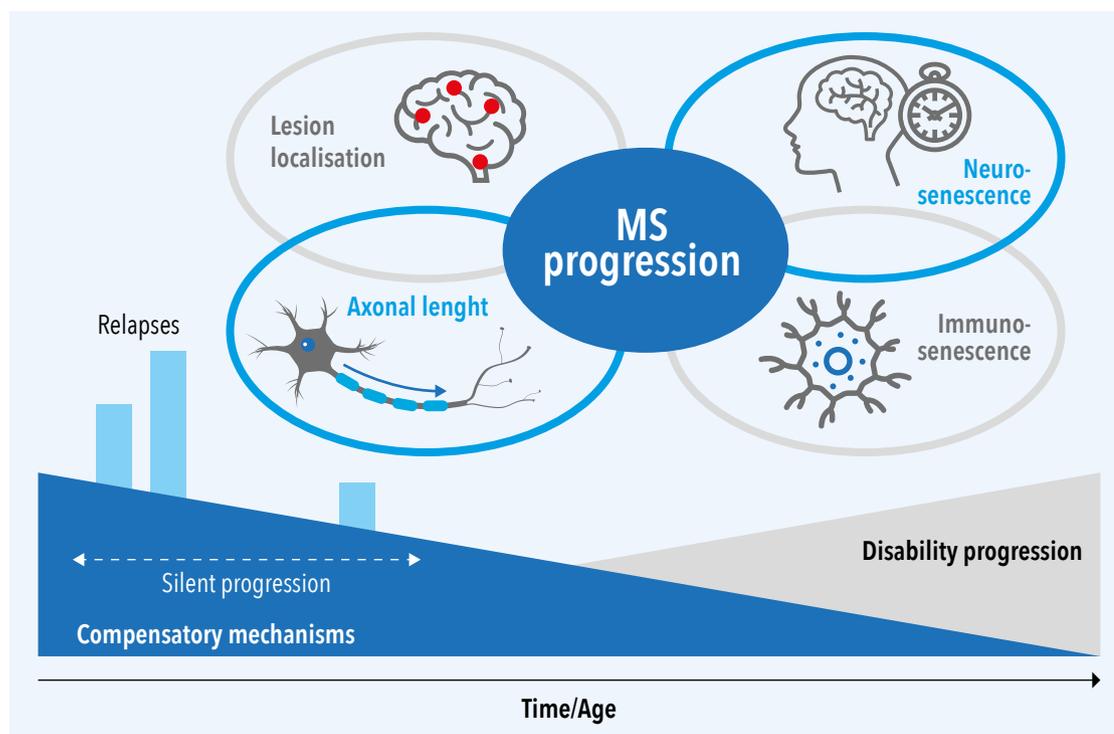
## Immunosenescenza ed *inflammaging*

Lo sviluppo della disabilità che caratterizza la SMSP può dipendere da diversi fattori tra cui perdita di meccanismi di compenso con l'avanzare dell'età, dalla localizzazione delle lesioni, dall'immunosenescenza (Fig. 2). Evidenze epidemiologiche indicano che l'età è un forte fattore predittivo per il passaggio dalla fase recidivante, che è considerata principalmente infiammatoria, alla fase secondariamente progressiva, che è principalmente neurodegenerativa. L'invecchiamento è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di diverse malattie neurodegenerative tra cui la SM progressiva, in cui predomina la componente neurodegenerativa rispetto a quella infiammatoria<sup>(10)</sup>. Ciò è dovuto in parte all'immunosenescenza che è il processo fisiologico di invecchiamento del sistema immunitario (SI)<sup>(11)</sup> e si manifesta con un insieme di cambia-

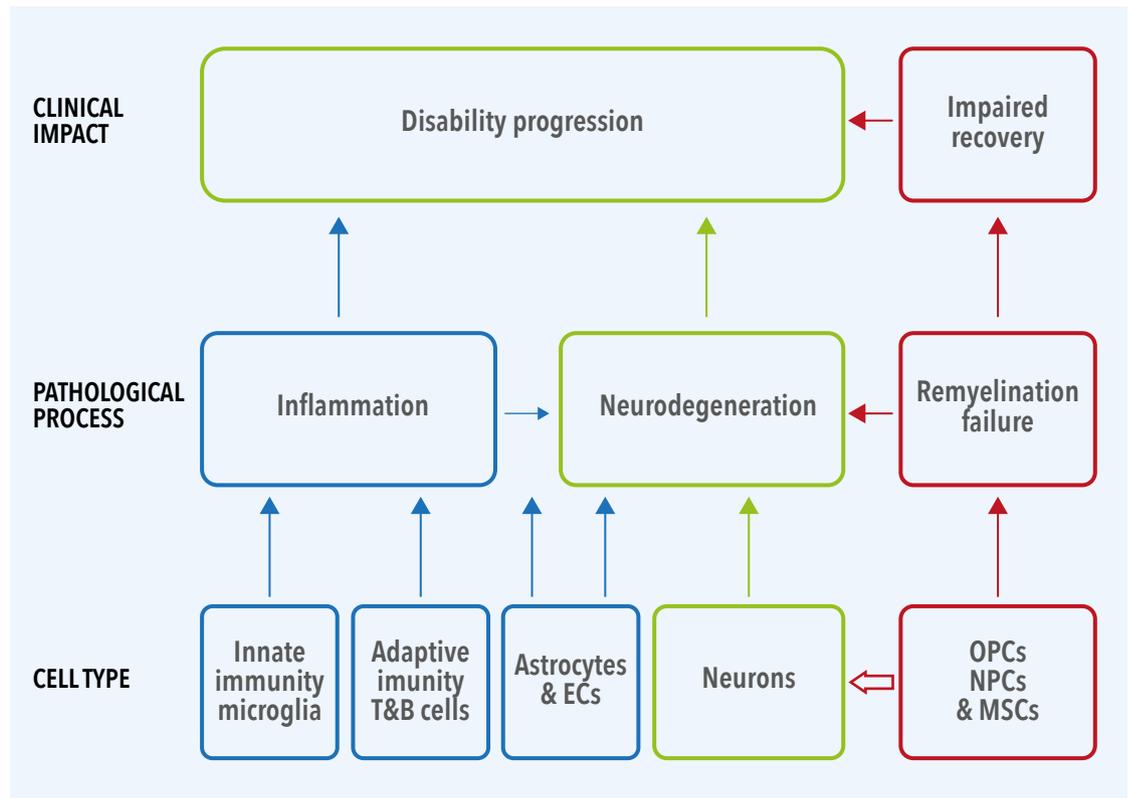
menti che coinvolgono le diverse componenti del SI interessando sia l'immunità innata con macrofagi e microglia, sia l'immunità adattativa con riduzione di linfociti B naive ed aumento di linfociti B di memoria ed autoreattivi.

La senescenza del sistema immunitario è associata ad uno stato infiammatorio definito come "*inflammaging*" termine che deriva dall'unione di due parole inglesi *inflammation* (infiammazione) ed *aging* (invecchiamento) e definisce processi di invecchiamento legati ad un tipo di infiammazione cronica, latente ma persistente, una flogosi sterile anche in assenza di agenti infettivi<sup>(12)</sup>. Tale fenomeno sembra essere coinvolto nello sviluppo di diverse malattie tra cui patologie cardiovascolari e malattia di Alzheimer, oltre che nella SM progressiva<sup>(13)</sup>.

Diversi fattori associati all'invecchiamento come stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, infiammazione sistemica di basso grado, possono contribuire alla progressione nella SM. Le cellule senescenti mostrano cambiamenti metabolici e funzionali, che includono l'arresto del ciclo cellulare e l'acquisizione di un fenotipo pro-infiammatorio connesso ad una costante produzione di citochine<sup>(14)</sup>. La senescenza cellulare può favorire la progressione della malattia promuovendo infiammazione cronica non remittente, perdita o alterazione della funzione immunitaria, gliale e neuronale, fallimento della rimielinizzazione, compromissione dell'integrità della barriera ematoencefalica e infine neurodegenerazione (Fig. 3)<sup>(15)</sup>.



**Fig.2** - Meccanismi coinvolti nella progressione della disabilità (da Inojosa et al, *Frontiers in Neurology* 2021)



**Fig.3** - Possibile ruolo dei differenti tipi cellulari su senescenza e progressione della disabilità (da Papadopoulos et al, *Frontiers in Cellular Senescence* 2020). OPCs, oligodendrocyte progenitors; MSCs, mesenchymal stem cells; NPCs, neural progenitor cells; EC, endothelial cells

A livello cellulare, le cellule senescenti, accumulandosi con l'età, subiscono un'alterazione del loro ciclo cellulare, ma sono ancora attive, anche se funzionalmente disregolate e influenzano il loro microambiente secernendo fattori di segnalazione solubili (interleuchine, chemochine, fattori di crescita), proteasi o proteine insolubili /componenti extracellulari. Questi costituiscono il cosiddetto fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) che esercita un effetto pro-infiammatorio. SASP è costituito da citochine pro-infiammatorie, fattori di crescita, mediatori citotossici, metalloproteinasi e specie reattive dell'ossigeno (ROS), che sono in grado di influenzare le cellule vicine e convertirle in senescenza in maniera paracrina<sup>(16-17)</sup>.

### Late Onset Multiple Sclerosis

Un ulteriore ruolo che l'invecchiamento riveste sulla progressione di malattia nella SM riguarda l'età d'esordio. In circa il 5% dei casi, la SM può essere diagnosticata in un'età superiore ai 50 anni (*Late onset multiple sclerosis* LOMS)<sup>(18)</sup>. A differenza della SM ad esordio nell'età adulta, la prima presentazione di LOMS è solitamente una disfunzione motoria e presenta più frequentemente una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con età d'esordio inferiore. Inoltre con l'età avanzata sono più frequenti comorbidità vascolari, quali diabete, ipertensione arteriosa, malattie cardiache,

ipercolesterolemia, vasculopatia periferica, che hanno dimostrato aumentare il rischio di progressione della disabilità<sup>(19)</sup>, con aumento del rischio proporzionale al numero crescente di comorbidità

### Conclusioni

L'invecchiamento riveste un ruolo rilevante sulla progressione di malattia mediante meccanismi di immunosenescenza. Con l'invecchiamento i processi di riparazione della mielina, che sono importanti per il recupero dalle ricadute, perdono di efficacia. Essi sono influenzati anche da altri fattori quali stress ossidativo, disfunzione dei mitocondri e dal grado di infiammazione, che possono variare da paziente a paziente. L'invecchiamento tuttavia risente dell'influenza di fattori genetici e ambientali che sono molto diversi fra i vari individui. Per cercare di contrastare gli effetti negativi dell'età sull'evoluzione della sclerosi multipla può essere utile agire sullo stile di vita, sui fattori di rischio comportamentali (fumo, alcol e obesità) per ridurre il rischio di comorbidità (vascolari ecc.) e il rischio di progressione della disabilità. Inoltre comprendere meglio i meccanismi della senescenza cellulare e della neurodegenerazione può essere un obiettivo per individuare trattamenti neuroprotettivi e ridurre il carico di cellule senescenti e i loro effetti dannosi sui tessuti.

## Bibliografia

1. Compston, A., and Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372, 1502–1517.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3):278–286
3. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V et al (2016) Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 139(Pt 9):2395–2405
4. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 20(12):1654–1657.
5. Tomic D, Kappos L, Piani Meier D et al. Predictors of conversion to secondary progressive multiple sclerosis in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 90(Suppl. 15), 2.393 (2018).
6. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85(1), 67-75 (2014)
7. Magliozzi R., Cross, A.H., 2020. Can CSF biomarkers predict future MS disease activity and severity? *Multipl. Scler. J.* 26, 582–590.
8. Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag.* 2019 Dec;9(6):301-317.
9. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
10. Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Ebers, G. C., and Muraro, P. A. (2011). Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 77, 1246–1252
11. Leech SH. Cellular immunosenescence. *Gerontology.* (1980) 26:330–45
12. C. Franceschi, M. Bonafè, S. Valensin, F. Olivieri, M. De Luca, E. Ottaviani, G. De Benedictis, Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 908 (2000) 244–254
13. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol* 2018;40:17-35.
14. Dendrou, C. A., Fugger, L., and Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 545–558
15. Papadopoulos D, Magliozzi R, Mitsikostas D, Gorgoulis V, Nicholas R (2020). Aging, cellular senescence, and progressive multiple sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*
16. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 15:482–96
17. Kuilman, T, and Peeper, D. S. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9, 81–94.
18. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004 ; 25 : S350-355.
19. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmerer T: Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1041–7.

# La paura del farmaco e l'aderenza terapeutica. Un caso emblematico in epoca Covid

Graziana Scialpi  
Azienda Ospedale - Università di Padova Clinica Neurologica

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia infiammatoria demielinizante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale che colpisce prevalentemente in giovane età, tra i 20 e i 40 anni.

Nelle fasi iniziali, nell'85% dei casi, il decorso della SM è a ricadute e remissioni (SM-RR) caratterizzato da episodi acuti di malattia (ricadute) e da periodi di parziale o totale benessere (remissioni). È una malattia cronica, imprevedibile nel suo decorso, ad alta complessità assistenziale.

Quello che segue è il caso di un giovane ragazzo con diagnosi di SM-RR esordita all'età di 20 anni in un periodo storico di grande complessità ed incertezza a causa della pandemia da Covid-19.

La storia clinica del paziente iniziava nel mese di Febbraio 2020 quando insorgevano parestesie e disestesie a carico dell'emilabbro superiore destro estese fino a coinvolgere l'emivolto destro *in toto*. Nel Maggio 2020 eseguiva una Risonanza Magnetica Nucleare che mostrava lesioni compatibili con patologia di natura infiammatoria demielinizante, veniva pertanto ricoverato. Dopo l'esame dei dati clinici, laboratoristici e neuroradiologici, in Luglio 2020 veniva posta diagnosi di SM-RR. In Settembre 2020 iniziava terapia di seconda linea con Natalizumab che risultava da subito ben tollerata e la malattia si manteneva in buon compenso clinico e neuroradiologico.

Il giovane ragazzo continuava con una buona aderenza per tutto il primo anno di trattamento; dal mese di Ottobre 2021 iniziava a presentare un atteggiamento nuovo all'attenzione delle infermiere del *Day Hospital*: incostanza rispetto gli appuntamenti previsti per l'infusione, dichiarazioni di malessere con sintomatologia ansiosa, difficoltà organizzative per raggiungere la clinica. Nel mese di Dicembre 2021 pertanto, su segnalazione delle infermiere, veniva proposto al paziente un colloquio psicologico dal quale emergevano aree di sofferenza personale meritevoli di approfondimento: il ragazzo riportava rifiuto verso il

contesto ospedaliero, angoscia nel doversi confrontare con gli altri pazienti SM con elevata disabilità motoria presenti in ambulatorio durante la terapia infusionale, necessità di essere accompagnato in clinica e sintomatologia tipica dell'attacco di panico. Tali difficoltà erano note al paziente, già vissute soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento ma, nell'ultimo periodo, percepite con tale intensità e difficoltà di gestione da avvertire il bisogno di interrompere il viaggio casa-ospedale. Veniva dunque clinicamente affrontata la problematica con il paziente in termini psico-educazionali e di validazione emotiva; veniva inoltre discussa con l'*equipe* l'opportunità di programmare le infusioni di Natalizumab possibilmente con altri pazienti simili per età e disabilità.

Nel Gennaio 2022 il ragazzo non si presentava in *Day Hospital* per l'infusione prevista in mattinata, riferiva telefonicamente all'infermiera un forte malessere, mal di testa e tachicardia; successivamente accettava la proposta di effettuare la terapia nel pomeriggio dello stesso giorno. Veniva dunque proposto un nuovo colloquio psicologico durante il quale si rilevavano sintomatologia ansiosa, pensiero fobico e polarizzato rispetto al tema dei farmaci, in particolare il paziente esprimeva perplessità sull'effettiva necessità di continuare la terapia alla luce della sua stabilità clinica e neuroradiologica.

Dopo un ulteriore approfondimento clinico, si apprendeva dal paziente che le paure sempre più intense e disfunzionali correlate agli effetti del Natalizumab, erano iniziate successivamente alla somministrazione della seconda dose del vaccino anti Covid-19. Il paziente, che già in occasione della prima dose aveva avuto qualche esitazione per la limitata disponibilità di studi clinici, con la seconda aveva sperimentato una preoccupazione e un'insofferenza con senso di panico ancora più forti per possibili gravi conseguenze ad essa relate. Il paziente riportava un forte vissuto di pericolo, una profonda angoscia generalizzata



a qualsiasi trattamento farmacologico (inclusi farmaci assunti precedentemente senza paure, come il paracetamolo) o alimento potenzialmente pericoloso, ad esempio i funghi. Data l'importanza del mantenimento della cura e vista la sofferenza psichica manifestata dal paziente e rilevata clinicamente, veniva proposto un percorso psicologico di "accompagnamento alla terapia farmacologica". Il paziente acconsentiva motivato.

Da Gennaio 2022 il ragazzo effettua dei colloqui psicologici contestualmente all'infusione del farmaco mantenendo una buona aderenza terapeutica e attuando strategie di coping più adattive.

L' "accompagnamento psicologico" può pertanto supportare sia il paziente nella ricostruzione dei progetti di vita, con la consapevolezza dell'importanza di una buona aderenza terapeutica al fine di prevenire le ricadute e ritardare la progressione, e di mantenere una buona qualità di vita, sia l'equipe per instaurare una migliore alleanza medico/infermiere - paziente.

Dunque, l'aderenza al trattamento farmacologico è un processo psicologico articolato. Nella maggior parte dei casi infatti la scarsa aderenza non è la risultante di negligenza o demotivazione del paziente. Sottende una complessa emotività. L'assunzione di un farmaco non si riduce alla mera introduzione della compressa o della soluzione iniettabile nell'organismo, ma si configura come uno dei momenti di più stretto contatto con il ricordo della diagnosi di malattia e, nella SM, anche della cronicità. E, soprattutto nei casi in cui non sia stata ben elaborata, si possono più facilmente trovare delle resistenze. Inoltre, il farmaco è di per sé una sostanza con potenziali effetti collaterali e le capacità di gestire e tollerare questo potenziale rischio dipendono da una serie di fattori psicologici e/o ambientali. Dare al paziente la possibilità di uno spazio clinico-psicologico per l'espressione e la condivisione dei vissuti emotivi può rappresentare un'opportunità nel delicato processo di accettazione di una patologia cronica come la SM.

## Bibliografia

- Buja A. et al. 2021. Adherence to Therapy, Physical and Mental Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Personalized Medicine*; 11, 672; <https://doi.org/10.3390/jpm11070672>
- Burkhard A. et al. 2021. Association between multiple sclerosis disease severity and adherence to disease-modifying therapies. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*; 27(7):915-23
- Chiaravallotti N.D. et al. 2021. The emotional impact of the COVID-19 pandemic on individuals with progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*; 268(5):1598-1607; doi:10.1007/s00415-020-10160-7
- Demir C.F. et al. 2020. Neuropsychiatric changes during the COVID-19 pandemic in multiple sclerosis patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*; 78(9):570-575; doi: 10.1590/0004-282X20200122
- Higuera L. et al. 2016. Adherence to Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*; 22(12):1394-401
- Hincapie A.L. et al. 2017. Factors Associated with Patient Preferences for Disease-Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*; 23(8):822-30
- Klauer T., Zettl U.K. 2008. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*; 255 [Suppl 6]:87-92; doi:10.1007/s00415-008-6016-8
- Zarghami A. et al. 2022. Psychological impacts of COVID-19 pandemic on individuals living with multiple sclerosis: A rapid systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*; 25;59:103562; <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103562>

# Parola d'ordine: "Terapia Personalizzata"

Massimiliano Calabrese

*Dipartimento di Neuroscienze Biomedicina e Movimento, Università di Verona*

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria cronica demielinizzante del sistema nervoso centrale di origine presumibilmente autoimmune<sup>(1-2)</sup>. Sebbene molti aspetti eziopatogenetici della malattia rimangano ancora da chiarire, sappiamo per certo che è una patologia multifattoriale determinata cioè dall'interazione tra il nostro patrimonio genetico e l'ambiente<sup>(3,5)</sup>.

La forma più frequente di SM è quella recidivante remittente (RR), la quale tuttavia tende ad evolvere in una larga parte dei pazienti nella fase secondaria progressiva (SP), decisamente più temibile della precedente per il "progressivo" ed irreversibile accumulo di disabilità che la caratterizza. Essa, infatti, è maggiormente dominata da fenomeni neurodegenerativi a carico della sostanza bianca ma soprattutto della sostanza grigia corticale e profonda ed è condizionata dall'esaurimento dei molteplici meccanismi di compenso del sistema nervoso centrale come la plasticità sinaptica sia funzionale che strutturale.

Una recente revisione di tale classificazione, proposta da Lublin e Colleghi<sup>(6)</sup> suggerisce tuttavia di valorizzare in ogni paziente le due caratteristiche principali della SM, cioè l'attività infiammatoria (intesa come ricadute o formazione di nuove lesioni) e la progressione intesa come incremento di disabilità non legata alle ricadute. Superando quindi la vecchia classificazione RR/SP, potremo avere pazienti che manifestano attività di malattia, pazienti che manifestano una progressione della disabilità e pazienti che manifestano entrambe le caratteristiche. Questo tipo di classificazione risulta più adeguata a descrivere l'ormai acquisito concetto di "progressione silente"<sup>(7)</sup>.

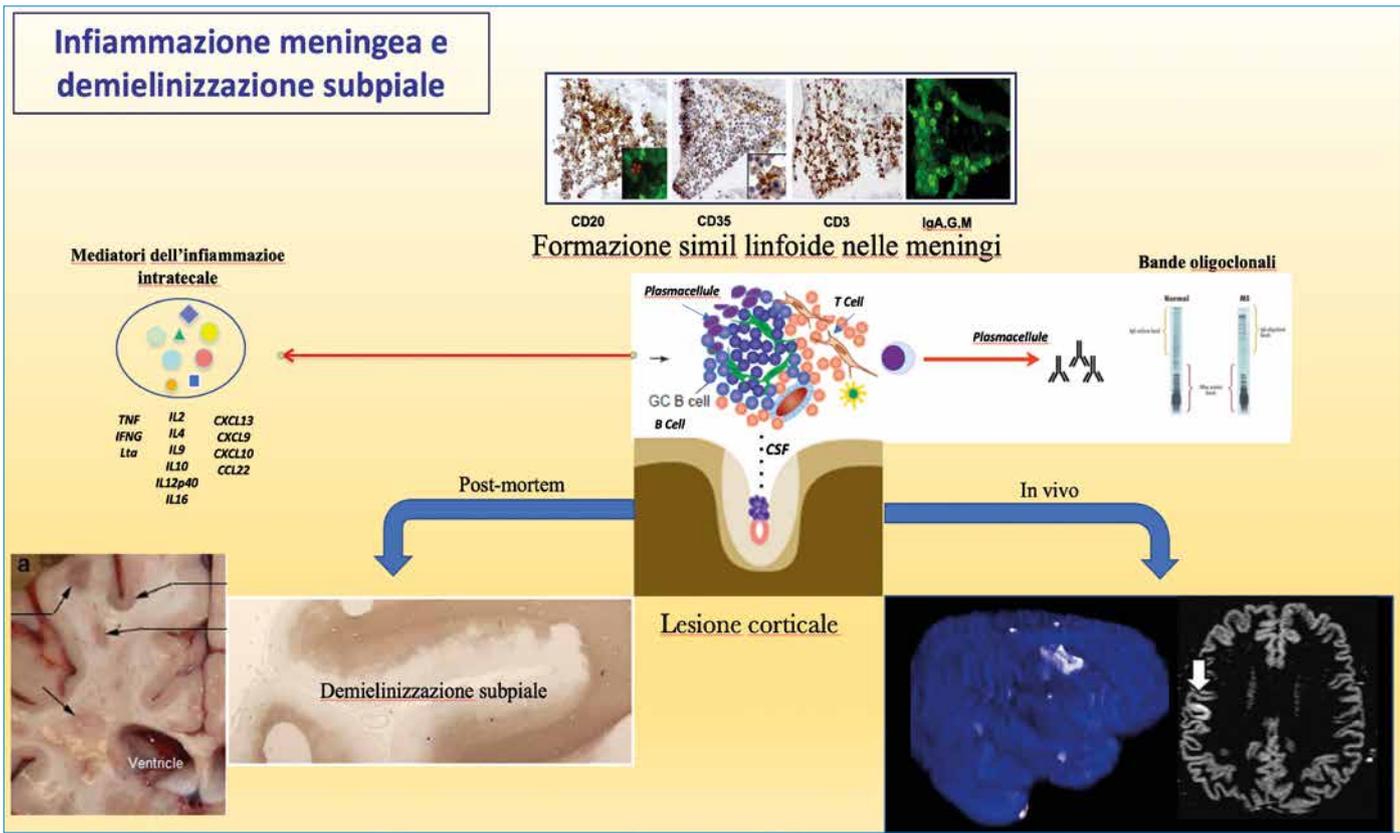
Numerosi studi basati sull'applicazione di tecniche avanzate di RM hanno infatti dimostrato che una certa quota di "progressione" della malattia, visibile, per esempio sotto forma di atrofia cerebrale, è presente fin dalle prime fasi di malattia<sup>(8,9)</sup>. Essa affianca quindi in maniera più o meno rilevante l'attività acuta che caratterizza la forma RR.

Tale progressione risulta "silente" dal punto di vista clinico per molti anni grazie ai già citati meccanismi di plasticità cerebrale

Sebbene i meccanismi patogenetici che sottendono tale progressione non siano del tutto chiariti oggi si ritiene che la compartimentalizzazione dell'infiammazione all'interno del SNC giochi un ruolo cruciale nell'avviare quei fenomeni neurodegenerativi che poi saranno responsabili dell'accumulo di disabilità cronica ed infine dell'entrata del paziente nella fase progressiva (cl clinicamente evidente) della malattia<sup>(10-12)</sup>.

Recenti dati neuropatologici, infatti, suggeriscono che un lento accumulo di cellule T e B in assenza di danni maggiori alla barriera ematoencefalica coinvolga le meningi e gli ampi spazi perivascolari di Virchow Robin. (Figura 1) Finora sono state infatti identificate almeno due principali meccanismi patogenetici legati all'infiammazione compartimentalizzata:

- **L'infiammazione meningea** (Figura 1): è caratterizzata dalla formazione di follicoli ectopici all'interno delle meningi ed è associata alla formazione di lesioni demielinizzanti sottopiali nella corteccia cerebrale e cerebellare con associata neurodegenerazione diffusa a gradiente dalla faccia liquorale verso l'interno<sup>(13,14)</sup>. Tale demielinizzazione subpiale può avvenire anche a distanza dal follicolo meningeo: è stato ipotizzato che l'infiammazione compartimentalizzata all'interno dello spazio subaracnoideo possa sostenere una risposta immunitaria locale - particolarmente arricchita in cellule B e plasmacellule/blasti, ma comprendente anche cellule T CD4+ e CD8+ e macrofagi - che può generare cronicamente mediatori infiammatori, citotossici e possibilmente mielinotossici che possono diffondersi liberamente in tutto lo spazio subaracnoideo, mediando un gradiente di danno subpiale diffuso. Questa ipotesi è stata corroborata dall'analisi dell'espressione genica eseguita su tessuto meningeo



isolato da pazienti con sclerosi multipla SP *post-mortem*, e dall'analisi del profilo infiammatorio di campioni di liquido cerebrospinale ottenuti dagli stessi casi. In entrambi i campioni si è dimostrato una maggiore espressione genica e proteica di alcune citochine proinfiammatorie, tra cui TNF, interferone- $\gamma$  e chemochine linfoidi, come CXCL9 e CXCL13<sup>(15)</sup>. Questa infiammazione meninge media quindi un danno cronico, diffuso con ampie caratteristiche neurodegenerative e che sembra responsabile di una demielinizzazione subpiale "diffusa" e di sintomi e segni "generali" di progressione quali affaticamento, difficoltà di deambulazione, spasticità e disfunzioni cognitive<sup>(16)</sup>

- **Le lesioni "smouldering"**: chiamate anche lesioni croniche attive<sup>(17)</sup> sono caratterizzate dalla persistenza di un'attività infiammatoria cronica di basso livello senza rottura della barriera emato-encefalica, da una scarsa rimielinizzazione e da un danno assonale focale progressivo ed irreversibile. Come conseguenza di una demielinizzazione acuta, le cellule precursori degli oligodendrociti vengono reclutate nel sito della lesione, dove maturano, al fine di sostituire gli oligodendrociti danneggiati e rimielinizzare gli assoni demielinizzati, limitando così la degenerazione assonale e ripristinando

la conduzione saltatoria<sup>(18)</sup>. Nonostante questi meccanismi, la rimielinizzazione fallisce parzialmente o completamente in molte lesioni della SM. Le ragioni di tale fallimento possono includere la differenziazione e la maturazione di precursori degli oligodendrociti alterati, l'interazione tra assoni e microglia cronicamente attivata, l'omeostasi energetica e la clearance dell'infiammazione citotossica. Tra le lesioni demielinizzate, le lesioni attive croniche potrebbero essere considerate lo scenario peggiore in termini di fallimento della rimielinizzazione, con infiammazione persistente caratterizzata anche da un aumento della densità e attivazione di macrofagi/microglia. In queste lesioni, gli infiltrati linfocitari (soprattutto le cellule T CD8+) giocano un ruolo cruciale creando direttamente un danno al tessuto o tramite il rilascio di mediatori infiammatori e citotossici, responsabili dell'attivazione cronica di cellule microgliali coinvolte nel danno tissutale. Ciò potrebbe contribuire al fallimento della rimielinizzazione ed a un ulteriore danno a carico di tessuto precedentemente risparmiato con appunto lenta espansione della lesione.

La fisiopatologia della SM è quindi estremamente eterogenea potendo colpire sia la sostanza bianca che la grigia (Figura 1) in molti modi diversi e con una evoluzione

temporale che può essere anche molto complessa intrecciando fasi attive di malattia con fasi progressive che possono anche coesistere nello stesso momento.

Da tutto ciò ne deriva che l'andamento clinico di ogni paziente sarà estremamente peculiare sia come gravità che come evoluzione temporale. La stessa severità "clinica" della malattia sembra essere in continuo mutamento anche nel singolo soggetto: più leggera nelle fasi iniziali quando il sistema è in grado di riparare le fibre; più severa nelle fasi intermedie in cui i fenomeni neurodegenerativi cominciano ad essere rilevanti ed il recupero delle funzioni dipende dall'utilizzo dei fenomeni di "plasticità" sinaptica; decisamente più grave nelle fasi finali nelle quali i danni accumulati sovrastano le capacità di recupero e di compenso del sistema determinando un accumulo progressivo di disabilità.

L'eterogeneità della malattia tra un paziente e l'altro ed anche nello stesso paziente in tempi diversi rende evidente l'impossibilità di trovare una terapia che vada bene per tutti. E quand'anche si trovasse con assoluta certezza la terapia giusta per un dato paziente, la finestra temporale entro quale somministrarla, andrebbe scelta con altrettanta cura. Sbagliare il momento potrebbe infatti compromettere i risultati anche della terapia migliore.

È quindi oggi assolutamente necessario "personalizzare" con grande attenzione la terapia.

Per fare questo è necessario prima di tutto comprendere se la malattia mostri solo segni di attività o se abbia già iniziato a mostrare i primi segni di "progressione". In questo senso la collaborazione del paziente e quindi i famosi "*patient reported outcomes*" sono cruciali: nessuno meglio del paziente sa se le cose che faceva l'anno scorso è in grado di farle anche oggi. L'evoluzione temporale è cruciale ma va compreso che mentre la fase acuta si descrive nell'arco di giorni, la progressione della disabilità è un qualcosa che avviene in maniera molto lenta, spesso impercettibile tra un giorno e l'altro o addirittura tra un mese e l'altro. A volte ci vogliono anni per accorgersi del peggioramento: questo è determinato anche dal fatto che le condizioni cliniche di un paziente non sono sempre uguali ma fluttuano, a volte anche nella stessa giornata in conseguenza di fenomeni intercorrenti spesso anche ambientali: basta un aumento della temperatura (magari a causa di una banale infezione), o anche semplicemente un evento stressante o un eccessivo sforzo fisico o psichico per far peggiorare in maniera sensibile, anche se transitoria, le *performance* fisiche e cognitive di una persona. In conseguenza di tali importanti fluttuazioni, non è sempre facile per il neurologo né per lo stesso paziente comprendere, nel breve periodo, se il quadro clinico sia stabile o in progressione.

La RM può in questo senso essere un valido aiuto, ma esattamente come per la controparte clinica, anche la progressione radiologica della malattia, al di fuori dell'accumulo di nuove lesioni, richiede pazienza e risorse per essere visualizzata: una RM convenzionale magari eseguita a breve distanza dalla precedente è utile per vedere le nuove lesioni ma non certo per tracciare i segni di una possibile neurodegenerazione in atto.

L'accumulo di atrofia è oggi una variabile potenzialmente misurabile anche da chi non ha una grande esperienza informatica, tuttavia l'applicabilità al singolo caso è ancora controversa ed oggetto di studio. La ricerca delle lesioni corticali (Figura 1) costituisce un buon marcatore di infiammazione meningea e ha dimostrato una considerevole correlazione con la progressione della disabilità, ma richiede sequenze specifiche e una discreta esperienza.

L'allargamento delle lesioni preesistenti o la ricerca delle lesioni RIM+ sono tecniche promettenti per studiare le lesioni croniche attive ma richiedono anch'esse sequenze non convenzionali di RM e trovano al momento scarsa applicazione nella pratica clinica.

Più promettente forse è la creazione di un accurato profilo di rischio per ogni singolo paziente basato su una serie di "fattori di rischio" (piuttosto che uno solo) che aiutino a prevedere l'aggressività della patologia e la sua propensione alla neurodegenerazione.

Alcuni di questi fattori di rischio sono per così dire "clinico/epidemiologici" (19-22) e sono noti già da molti anni: l'età, la durata di malattia, il sesso, il numero di ricadute nell'ultimo anno, il tipo di esordio o la presenza di lesioni spinali o in altre aree "critiche" come il cervelletto.

Più recentemente studi avanzati sul liquor dei pazienti con SM (13,15) hanno dimostrato come già al momento della diagnosi sia possibile identificare il profilo infiammatorio di ogni singolo paziente. Uno studio condotto su un vasto campione di pazienti affetti da SM all'esordio clinico e monitorati con tecniche di risonanza magnetica avanzate per oltre 4 anni ha dimostrato come tale profilo infiammatorio liquorale si associ in maniera non solo con l'attività di malattia ma anche col rischio di presentare rilevanti fenomeni neurodegenerativi nei primi anni di malattia (15).

Siamo quindi alle soglie di una nuova stagione nella cura della SM, alla luce delle nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici relativi alla progressione e alla disponibilità di un crescente numero di terapie potenzialmente efficaci nel rallentarla; una stagione nella quale una vera personalizzazione della terapia, basata non solo su dati epidemiologici e clinici ma anche sul profilo radiologico e biologico del singolo paziente, diventa uno tra i più importanti "*unmet needs*".

## Bibliografia

1. Noseworthy JH, et al: Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–952.
2. Sospedra M, Martin R: Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2016; 36: 115–127.
3. Ascherio A, Munger KL: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann. Neurol.* 2007; 61: 288–299.
4. Marrie RA: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3: 709–718.
5. Kjetil Bjornevik et al Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022 Jan 21;375(6578):296-301.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286.
7. Bruce A C Cree et al *Ann Neurol* 2019 May;85(5):653-666. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis
8. De Stefano N, Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology.* 2003 Apr 8;60(7):1157-62.
9. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:647–656
10. Machado-Santos J, The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):2066-2082.
11. Laure Michel B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation *Front Immunol* 2015 Dec 24;6:636
12. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Jan 10;9:3116.
13. Magliozzi R et al . A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis *Ann Neurol* 2010 Oct;68(4):477-93.
14. Calabrese M, et al. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Mar;16(3):147-58.
15. Magliozzi R, et al The CSF Profile Linked to Cortical Damage Predicts Multiple Sclerosis Activity. *Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis.* *Ann Neurol.* 2018 Apr;83(4):739-755.
16. Magliozzi R, et al The CSF Profile Linked to Cortical Damage Predicts Multiple Sclerosis Activity. *Ann Neurol.* 2020 Sep;88(3):562-573.
17. Josa M Frischer. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015 Nov;78(5):710-21.
18. Patrikios P, Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain.* 2006 Dec;129(Pt 12):3165-72.
19. Calabrese M, et al A Early multiple sclerosis: diagnostic challenges in clinically and radiologically isolated syndrome patients. *Curr Opin Neurol.* 2021 Jun 1;34(3):277-285.
20. Degenhardt A, et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review.. *Nat Rev Neurol.* 2009 Dec;5(12):672-82.
21. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, et al. The prognostic value of cerebral magnetic resonance imaging in clinically isolated syndromes of the central nervous system: a 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495–503
22. Filippi M, et al. The quantitative load of brain MRI lesions predicts the course of clinically isolated syndromes suggesting multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 635–641

# Covid-19 e sclerosi multipla: scenari terapeutici durante la pandemia in Italia

Elena Colombo  
IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Nel dicembre 2019 i primi casi di infezione respiratoria acuta da nuovo coronavirus (Covid-19) sono stati identificati in Cina. A partire dal Febbraio 2020, con l'identificazione del primo caso di paziente affetto in Italia, la pandemia è rapidamente esplosa, dapprima in Italia e successivamente nel resto di Europa e del mondo.

Di fronte all'emergere di una nuova patologia, caratterizzata da una tale gravità e rapidità di espansione, il primo obiettivo è stato quello di individuare le popolazioni a maggiore rischio e, contestualmente, proteggerle dalle possibilità di contagio.

I pazienti affetti da Sclerosi Multipla hanno immediatamente costituito una popolazione di interesse sia per la disabilità associata alla patologia sia, soprattutto perché il 70% dei pazienti è sottoposto a terapia immunomodulante o immunosoppressiva con conseguente potenziale aumento del rischio infettivo.

Il primo obiettivo delle società scientifiche nei diversi paesi è stato quindi quello di capire quale fosse l'effettivo rischio di contrarre l'infezione da Covid-19 nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla e con quali conseguenze.

I dati raccolti nella prima coorte italiana di pazienti con Sclerosi Multipla affetti da Covid-19 segnalati da 85 Centri Sclerosi Multipla nazionali dal Marzo 2020 al Settembre 2020<sup>(1)</sup> hanno fornito risposte rassicuranti in termini di rischio infettivologico, con maggiore mortalità documentata esclusivamente nei pazienti più anziani e con maggiore disabilità (EDSS>7).

Età avanzata, sesso maschile, elevata disabilità, maggiore durata di malattia, presenza di comorbidità e forma progressiva di malattia sono risultati essere i principali fattori di rischio demografici per forma severa di infezione. Tali dati risultavano confermare fedelmente i risultati sulla coorte francese precedentemente pubblicati<sup>(2)</sup>.

Alla luce di tali risultati si è quindi confermata la necessità di garantire ai pazienti un trattamento adeguato all'attivi-

tà di malattia, pur in corso di emergenza pandemica, allo scopo di ridurre il rischio di accumulo di disabilità e conseguentemente anche il rischio di infezione severa.

Fondamentale è quindi diventato valutare come i diversi trattamenti influissero sul rischio di infezione e sulla gravità della stessa.

Con i limiti del campionamento effettuato in periodo di emergenza sanitaria i trattamenti risultati a maggior rischio di infezione severa sono risultati, come atteso dal meccanismo di azione, i farmaci depletivi della popolazione B cellulare, in particolare se somministrati in forme progressive di malattia caratterizzate da una maggiore disabilità clinica<sup>(3)</sup>. Diversi i risultati riguardanti i pazienti sottoposti in epoca pre-pandemica a trattamenti depletivi induttivi, Alemtuzumab e Cladribina, per i quali non è stato evidenziato un aumento del rischio di infezione severa, anche e soprattutto in considerazione della pulsatilità della somministrazione e della conseguente immunoricostruzione<sup>(1)</sup>.

Come atteso, seppure non in maniera statisticamente significativa, l'esposizione ad interferone-beta, farmaco con documentata azione antivirale, è risultata protettiva nei confronti dell'infezione da Covid-19<sup>(1)</sup>.

Più sorprendentemente, la somministrazione di steroide ad alte dosi nei 30 giorni precedenti è risultata un ulteriore fattore di rischio per infezione severa<sup>(1)</sup>.

Le preoccupazioni legate all'effetto dei farmaci sul rischio infettivo ha certamente portato, almeno nella prima fase pandemica, ad una diversa gestione dei DMTs, in particolare per le terapie di II linea. Si è assistito alla riduzione degli inizi di terapie depletive (induttive e non) durante la prima ondata pandemica con conseguente aumento, quando possibile, delle prescrizioni di Natalizumab a discapito di Alemtuzumab, Cladribina e, soprattutto, Ocrelizumab e Rituximab, come anche confermato dai dati del registro austriaco<sup>(4)</sup>.

I dati in sfavore del trattamento con depletivi anti CD20 ha inoltre portato ad esplorare una diversa gestione della terapia: sull'onda degli schemi terapeutici utilizzati in neuromielite ottica e delle preoccupazioni riguardanti la deplezione a lungo termine anche in epoca pre pandemica, con l'aumento del rischio infettivo in corso di pandemia è stata privilegiata la scelta di estendere l'intervallo di reinfusione oltre i sei mesi. L'osservazione retrospettiva dei dati di *real life* ha confermato il profilo di efficacia del farmaco anche con l'estensione del periodo interinfusionale<sup>(5)</sup>.

A complicare il quadro gestionale delle terapie nella prima ondata pandemica vi è stato il ricollocamento delle risorse sanitarie all'emergenza Covid-19, con conseguente riduzione degli accessi dei pazienti ai Centri sia per motivi di sicurezza sia per carenza di personale dedicato.

Nel contesto pandemico sono quindi state potenziate modalità alternative alla visita ambulatoriale per il *follow up* dei pazienti mediante *survey* telefoniche e visite in telemedicina. A livello nazionale si è inoltre dimostrata l'efficacia della rete dei Centri Sclerosi Multipla con la possibilità di garantire la continuità assistenziale ai pazienti con la possibilità di effettuare e/o ritirare la terapia nel centro più vicino al luogo di quarantena.

Con lo sviluppo di vaccini efficaci contro l'infezione da Covid-19 si è aperta una nuova fase della pandemia. La dimostrazione che i vaccini ad RNA producono una maggiore risposta anticorpale rispetto ai vaccini a vettore adenovirale, ha imposto la necessità di garantire alle categorie più fragili accesso preferenziale a tale tipologia di vaccini<sup>(6)</sup>.

Conseguentemente innumerevoli studi sono stati improntati alla valutazione dell'efficacia della vaccinazione per COVID19 sia mediante la valutazione più classica, ovvero la sierconversione, sia attraverso lo studio delle risposte T cellulari.

Ottime risposte alla vaccinazione si sono riscontrate nei pazienti in terapie di I linea iniettive ed orali e nei pazienti trattati con Natalizumab. Modulando adeguatamente la tempistica di inizio della terapia induttiva e/o della vaccinazione post trattamento sono garantite adeguate risposte vaccinali anche nei pazienti trattati con Alemtuzumab e Cladribina<sup>(7)</sup>.

Come atteso, in considerazione del meccanismo di azione, la terapia con anticorpi monoclonali anti CD20 si associa più frequentemente a mancanza di sierconversione. Sebbene la produzione di anticorpi neutralizzanti non sia l'unica risposta del sistema immunitario alla vaccinazione per la coesistenza di risposte T cellulari, tali pazienti rimangono a rischio più elevato di contrarre l'infezione. Come già detto a tale trattamento si associa anche il rischio di una maggiore severità del quadro clinico. Sono pertanto state studiate possibili strategie di ottimizzazione della risposta vaccinale, stabilendo un intervallo di tempo di almeno 12 settimane tra l'infusione e la vaccinazione e promuovendo l'estensione del periodo interinfusionale fino ad ulteriori sei mesi sulla base della replezione B cellulare<sup>(8)</sup>.

In maniera più sorprendente l'esposizione a modulatori dei recettori della sfingosina ed in particolare fingolimod



ha mostrato una riduzione della risposta vaccinale, sia in termini di sierconversione sia in termini di risposta T cellulare. In questo caso il rischio di *rebound* associato alla sospensione della terapia non rende sicuro suggerire una sospensione del trattamento nel periodo immediatamente contingente alla vaccinazione<sup>(7)</sup>. In questi casi la somministrazione della dose *booster* ha contribuito a migliorare le risposte vaccinale, pur non portando la frequenza di risposta vaccinale a valori di normalità.

Nonostante gli entusiasmanti dati di efficacia della vaccinazione, un certo scetticismo è stato riscontrato nella popolazione dei pazienti in considerazione di un ipotetico rischio di ricaduta associato alla somministrazione del vaccino. Uno studio italiano ha dimostrato come il rischio di ricadute non è incrementato nel breve termine dalla vaccinazione per Covid-19<sup>(9)</sup>.

La costante raccolta dei dati di sicurezza ha permesso di fornire ai neurologi le informazioni necessarie a rassicurare la coorte dei propri pazienti nei confronti della somministrazione del vaccino.

L'analisi della frequenza e della gravità delle infezioni da Covid-19 nell'era *post* vaccinica ha consentito di dimostrare come, a fronte di tutti i fattori di rischio precedente-

mente citati, sia la riduzione nel tempo del titolo degli anticorpi neutralizzanti ad aumentare in maniera significativa il rischio di infezione. Purtroppo non è possibile stabilire un titolo di anticorpi neutralizzanti che definisca la protezione o l'esposizione al rischio di infezione, dal momento che diversi altri fattori intervengono nel determinare tale rischio. L'evidenza consente però di ribadire la necessità di effettuare dosi *booster* all'abbassarsi del titolo anticorpale.

Il dato più importante di efficacia di un vaccino non è però soltanto la prevenzione dell'infezione, bensì la riduzione della gravità della stessa: la raccolta dei dati clinici durante le ondate Delta ed Omicron ha permesso di evidenziare una netta riduzione non solo della mortalità, ma anche dell'ospedalizzazione. Tali evidenze si confermano anche in quei pazienti a rischio elevato, ovvero in trattamento con modulatori dei recettori della sfingosina o con anti CD20<sup>(10)</sup>.

I confortanti dati derivati dalla riduzione della gravità dell'infezione e del rischio di contagio dati dalla vaccinazione, nella popolazione generale e nei soggetti affetti da Sclerosi Multipla, ha consentito alla comunità scientifica una gestione più sicura, in quanto più consapevole, della patologia e dei trattamenti necessari al suo controllo.



## Bibliografia

1. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I et al: Disease Modifying therapies and Coronavirus Disease 2019 severity in Multiple Sclerosis; *Ann Neurol* 2021;89:780-789
2. Louapre C, Collongues N, Stankoff B et al: Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis; *JAMA Neurol* 2020; 77:9
3. Sormani MP, Salvetti M, Labauge P et al: DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France; *Ann Clin Transl Neurol* 2021 Aug;8(8):1738-1744
4. Bsteh G, Riedl K, Krajnc N: Has the pandemic changed treatment strategy in multiple sclerosis?; *Mult Scler Relat Disord*. 2022 May 23;63:103912
5. Rolfes L, Pawlitkzi M, Pfeuffer S et al: Ocrelizumab Extended Interval Dosing in Multiple Sclerosis in Times of COVID-19; *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1035
6. Jakimovski D, Zakalik K, Awan S et al: COVID-19 Vaccination in Multiple Sclerosis and Inflammatory Diseases: Effects from Disease-Modifying Therapy, Long-Term Seroprevalence and Breakthrough Infections; *Vaccines* 2022 Apr 28;10(5):695
7. Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V et al: COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis; *Ann Neurol* 2022 Jan;91(1):89-100
8. Van Kempen ZLE, Wieske L, Stalman EW et al: Longitudinal humoral response after SARS-CoV-2 vaccination in ocrelizumab treated MS patients: To wait and repopulate?; *Mult Scler Relat Disord* 2022 Jan;57:103416
9. Di Filippo M, Cordioli C, Malucchi S et al: mRNA COVID-19 vaccines do not increase the short-term risk of clinical relapses in multiple sclerosis; *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022
10. Sormani MP, Schiavetti I, Inglese M et al: Breakthrough SARS-CoV-2 infections after COVID-19 mRNA vaccination in MS patients on disease modifying therapies during the Delta and the Omicron waves in Italy, *EBioMedicine* 2022 May 5;80:104042

# La scelta equivalente<sup>2</sup> con il paziente in mente

## L'impegno di VIATRIS nella Sclerosi Multipla



**CopemyTRI®** 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita  
12 siringhe preriempite da 1 ml in vetro

**CLASSE A | RR NOTA 65 |** Prezzo al pubblico: 859,40 €

**BIBLIOGRAFIA** 1. CopemyTRI®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.  
2. Public Assessment Report Scientific discussion Glatiramer acetate Mylan 40 mg/ml, solution for injection, pre-filled syringe (glatiramer acetate) NL/H/3777/001/DC, 18 January 2018 ([https://mri.cts-mp.eu/Human/Downloads/NL\\_H\\_3777\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mp.eu/Human/Downloads/NL_H_3777_001_PAR.pdf))

COPM-2022-0004 Depositato presso AIFA in data 22/6/2022 - RCP Consultabile tramite link

 **COPEMYLTRI®** 40 mg/ml  
Glatiramer acetato

**Nel trattamento della SMRR<sup>1</sup>**

**Clicca qui per  
consultare l'RCP**

  
**VIATRIS**

