

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⁽¹⁾ 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⁽²⁾.

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⁽³⁾. 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⁽¹⁾.

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⁽¹⁾.

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

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⁽⁴⁾.

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⁽⁵⁾.

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.

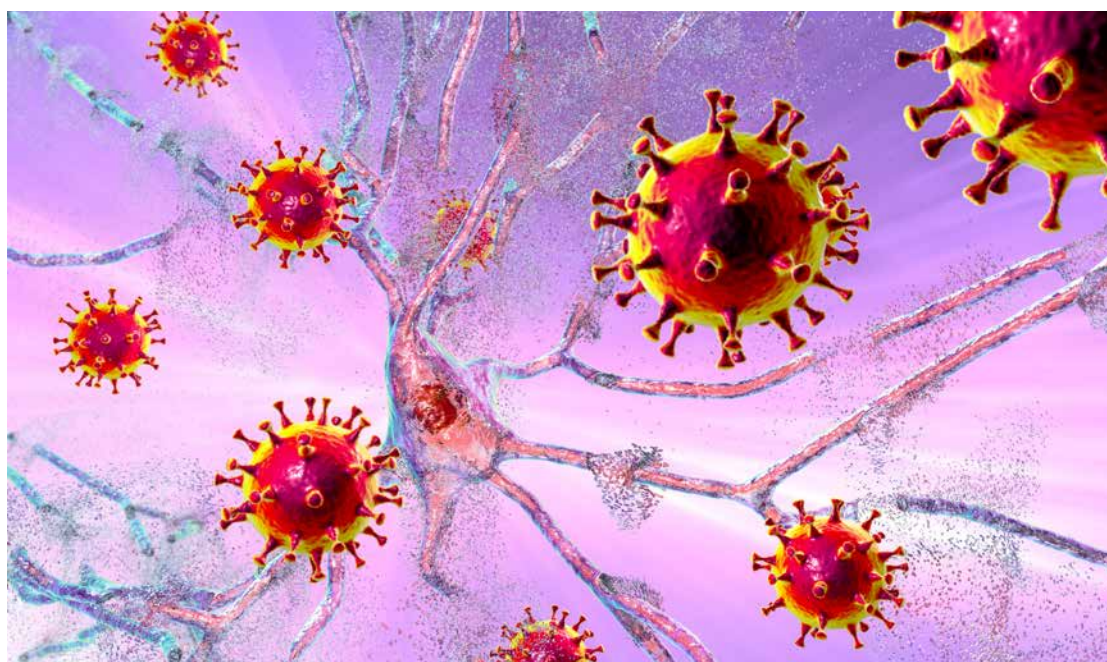
Con lo sviluppo di vaccini efficaci contro l'infezione da Covid-19 si è aperta una nuova fase della pandemia. La dimostrazione che i vaccini ad RNA producono una maggiore risposta anticorpale rispetto ai vaccini a vettore adenovirale, ha imposto la necessità di garantire alle categorie più fragili accesso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

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⁽⁷⁾.

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⁽⁸⁾.

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⁽⁷⁾. 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⁽⁹⁾.

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* vaccinicca 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⁽¹⁰⁾.

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