

Le vaccinazioni COVID-19 in pazienti affetti da sclerosi multipla

Giorgia Teresa Maniscalco

Multiple Sclerosis Regional Center, Department of Neurology and Stroke Unit, "A. Cardarelli" Hospital, Napoli

Introduzione

La pandemia da COVID-19 ha sicuramente messo in evidenza quanto i pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM) possono essere suscettibili alle infezioni, sia a causa della malattia stessa che delle terapie modificanti il decorso (DMTs). I dati di letteratura infatti hanno fatto emergere come le persone con SM appaiano particolarmente vulnerabili al COVID-19, con un tasso di incidenza di infezione tra l'1-11% e con un tasso di mortalità tra 1-4%⁽¹⁾. I fattori prognostici sfavorevoli includono EDSS elevato, comorbidità (quali obesità, diabete, ipertensione arteriosa), sesso maschile, utilizzo di farmaci immunosoppressori, in particolare anticorpi monoclonali anti-CD-20⁽²⁾. Ne deriva che la popolazione SM rappresenta una particolare categoria di pazienti fragili che necessita più che mai della vaccinazione contro il Covid-19 in modo da ridurre il più possibile la mortalità e la morbilità del virus Sars-Cov2. I vaccini esercitano i loro effetti attraverso il sistema immunitario a sua volta caratterizzato sia da una componente innata che da una adattativa le quali interagiscono tra loro in modo complesso e complementare con l'obiettivo di generare memoria immunologica⁽³⁾. Tuttavia sia la risposta umorale che quella cellulo-mediata sono entrambe modificate dall'azione dei DMTs che quindi possono potenzialmente ridurre l'efficacia dei vaccini stessi. Di qui la necessità di comprendere gli effetti immunologici dei vaccini anti COVID-19 nei pazienti affetti da SM e lo studio degli effetti dei DMTs sull'efficacia della vaccinazione stessa.

Risposta immunitaria correlata alla vaccinazione

Il sistema immunitario viene attivato 4-7 giorni dopo l'esposizione al vaccino in risposta alle interazioni tra l'antigene, i linfociti T e le cellule presentanti l'antigene (APC). Successivamente sia il sistema umorale (mediato

dai linfociti B) che quello cellulare (mediato dai linfociti T) vengono coinvolti nel processo di immunizzazione attraverso diversi passaggi. Una volta attivate dalle cellule APC, i linfociti T CD4+ sono in grado di attivare le cellule B stimolando la loro proliferazione, maturazione e differenziazione in plasmacellule. Tuttavia gli anticorpi risultanti presentano una bassa affinità per l'antigene e la risposta immunologica risulta di breve durata⁽⁷⁾. Questo processo è quindi seguito da una fase effettrice della risposta immunitaria, che comporta la produzione di anticorpi ad alta affinità da parte dei linfociti B e differenziazione e proliferazione dei linfociti T effettori, determinando così una "memoria immunologica" che consentirà una risposta più rapida ed efficiente quando si incontra l'agente patogeno bersaglio in un tempo successivo.

In questa fase i linfociti B sono anche coinvolti nel modulare la riduzione dei linfociti T CD8+ e nel generare cellule T di memoria⁽⁸⁾. Un ruolo particolarmente importante è dato dalle cellule *T helper* follicolari, parte integrante dell'attivazione dei linfociti B, della loro differenziazione in cellule di memoria e plasmacellule e nella genesi di risposte anticorpali di lunga durata⁽⁹⁾. In particolare se la risposta follicolare dei linfociti *T helper* è soppressa, è improbabile che l'individuo possa raggiungere una grado sieroprotezione completa sia con singola dose di vaccino che con vaccinazioni ripetute. Tuttavia una sieroprotezione parziale potrebbe essere sufficiente per evitare di contrarre l'infezione di interesse e/o prevenire gravi complicanze. Più in generale, gli individui possono presentare una ridotta risposta ai vaccini per vari motivi. Per esempio, sono state segnalate risposte immunitarie inadeguate in persone di età superiore ai 64 anni⁽¹¹⁾, causate dall'immunosenescenza derivante dall'involutione timica, da una diminuzione nei linfociti T e B naïve, da un deficit dei linfociti T di memoria e da una ridotta capacità dei linfociti B di sottoporsi a ricombinazione (*switch* di classe) con

conseguente minore corredo anticorpale. Altri fattori che possono influenzare la risposta immunitaria includono sesso, obesità, comorbidità, gravidanza, immunosoppressione ed etnia⁽¹²⁾.

Da tale complessità di meccanismi deriva la difficoltà nella valutazione dell'efficacia delle vaccinazioni. Essa viene valutata in prima istanza con la misura della risposta umorale, ovvero la presenza e il titolo di anticorpi specifici per l'antigene. Tipici obiettivi negli studi clinici per i vaccini includono la valutazione del titolo anticorpale, i tassi di sierconversione, i tassi di sieroprotezione, la presenza di anticorpi funzionali e l'avidità anticorpale⁽¹⁰⁾.

D'altro canto i sistemi per la misurazione della risposta cellulare alla vaccinazione non sono generalmente utilizzati negli studi clinici o nella pratica clinica per diverse ragioni, inclusa la complessità dei processi e l'elevato costo associato a tali analisi.

Tutte queste considerazioni se applicate alle persone con SM evidenziano quanto può essere variabile l'impatto sulla reattività al vaccino in questa particolare popolazione, soprattutto il relazione ai trattamenti che, anche se con diversi meccanismi, agiscono modificando il sistema immunitario.

Effetti dei DMTs su l'immunogenicità ai vaccini anti SARS-Cov-2

Grazie allo sforzo di tutta la Comunità Scientifica in breve tempo sono stati sviluppati numerosi vaccini contro il

Sars-CoV-2⁽⁴⁾ la maggior parte dei quali utilizzano come antigene la proteina spike del virus, responsabile dell'ingresso nelle cellule ospiti, con l'obiettivo di generare robuste risposte umorali e delle cellule T⁽⁵⁾. Tra essi il primo autorizzato per i pazienti con patologie croniche e in particolare la SM è stato il BNT162b2 (sviluppato da Pfizer e BioNTech), contenente mRNA -modificato che codifica per la proteina *spike* modificata da due mutazioni della prolina e che viene somministrato in due dosi⁽⁶⁾.

Il BNT162b2 ha dimostrato indurre elevati livelli di anticorpi neutralizzanti (NAbs) anti-SARS-CoV-2, a loro volta fortemente correlati alla protezione immunitaria clinica da COVID-19 in soggetti sani⁽¹³⁻¹⁵⁾. Inoltre tale vaccino ha dimostrato essere in grado di indurre una robusta risposta cellulare attraverso l'attivazione e proliferazione di linfociti T CD4+ e CD8+, determinando così anche una adeguata risposta cellulo-mediata⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Dall'analisi dei numerosi dati di letteratura è possibile stabilire i profili immunologici dei diversi DMTs in relazione alla reattività alla vaccinazione anti COVID-19.

Interferoni (IFN): gli interferoni hanno dimostrato di indurre un'adeguata risposta anticorpale alla vaccinazione anti Sars-CoV-2, con valori sovrapponibili o addirittura amplificati rispetto ai soggetti sani⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Tuttavia il titolo anticorpale tende a ridursi entro i sei mesi, in maniera sovrapponibile ai controlli sani⁽²¹⁾. La risposta T-mediata alla vaccinazione anti SarsCov2 in pazienti con SM in trattamento con IFN sembrerebbe invece deficitaria rispetto ai soggetti sani⁽²²⁾.



Glatiramer acetato (GLA): il glatiramer acetato non inficia la risposta anticorpale alla vaccinazione anti-Sars-COV-2 in soggetti affetti da SM, in quanto tali pazienti presentano un tasso di sierconversione sovrapponibile ai controlli sani⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Inoltre il GA non influisce sulla immunogenicità cellulo-mediata sia di tipo CD4+ che CD8+⁽²³⁾.

Dimetil fumarato (DMF): pazienti affetti da SM in trattamento con DMF hanno mostrato livello di anticorpi post-vaccinazione simili ai controlli sani. Inoltre le risposte cellulo-mediate non appaiono alterate in questi pazienti garantendo così una adeguata risposta mediata dai linfociti T⁽²⁴⁾.

Teriflunomide (TER): i pazienti in terapia con TER hanno mostrato concentrazioni di anticorpi post-vaccino inferiori ai controlli sani, anche se tali valori non raggiungono la significatività. Tuttavia il livello anticorpale tende a mostrare una maggiore persistenza nel tempo rispetto ad altri DMD. Anche per la TER non sembra vi sia alterazione della risposta cellulo-mediata al vaccino anti-COVID19⁽²⁴⁾.

Natalizumab (NAT): il NTZ determina un ridotto livello di anticorpi prodotti a seguito della vaccinazione rispetto ai soggetti sani ma tali livelli non appaiono significativi, garantendo così un adeguato livello globale di sierconversione. Il NTZ sembrerebbe mostrare un maggior tasso di persistenza anticorpale a sei mesi dalla vaccinazione. La risposta T-mediata post-vaccinazione appare preservata.

Inibitori del recettore per sfingosina-1-fosfato

(SP1-I): in particolare il fingolimod ha mostrato ridurre significativamente la probabilità di sierconversione post-vaccinazione, con valori ridotti da 25 a 8 volte rispetto ai controlli sani^(25, 26). Inoltre studi sulla risposta cellulare hanno evidenziato un deficit anche nella risposta T linfocitaria, soprattutto relativa ai CD4+, mentre appare molto meno marcata quella dei CD8+. Il deficit della risposta umorale sembra correlare più alla durata del trattamento con SP1-I che alla conta periferica dei linfociti T e B⁽²⁴⁾.

Cladribina (CLAD): la cladribina ha mostrato una lieve riduzione della risposta anticorpale al vaccino soprattutto se la vaccinazione avviene in prossimità della assunzione del farmaco. La risposta dei linfociti T antigene specifica appare ridotta, anche se con effetto meno evidente rispetto a quello sui linfociti B.

Ab monoclonali anti-CD20 (aCD20): gli anticorpi monoclonali anti-CD20 hanno mostrato impattare negativamente sulla capacità di produzione di anticorpi a seguito della vaccinazione, riducendo la probabilità di sierconversione da 20 a 12,5 volte rispetto ai controlli sani. Tale valore si riduce sostanzialmente se la vaccinazione viene effettuata almeno a 10 settimane di distanza dall'ultima infusione. La risposta T- mediata antigene-specifica appare invece preservata. I tassi di sieropositività in pazienti con aCD20 tendono a ridursi notevolmente 6 mesi dopo la seconda dose⁽²⁷⁾. La somministrazione di una dose *booster* (terza dose) determina una buona risposta T linfocitaria ma una risposta umorale molto dipendente dallo stato sierologico successivo al primo ciclo vaccinale e al numero dei linfociti B al momento della vaccinazione⁽²⁸⁾.



Alemtuzumab (ALEM): ALEM ha dimostrato ridurre significativamente la produzione di anticorpi post-vaccinazione. Non vi sono studi relativi alla risposta T-mediata.

Effetti del tipo di vaccino sull'immunogenicità ai vaccini anti-SARS-CoV-2

Sulla base degli studi di fase III, i profili di efficacia dei diversi tipi di vaccino anti COVID-19 disponibili (ad es. mRNA, AV, inattivato e a base di proteine) sembrano essere correlati al profilo umorale indotto sia in persone sane che in pazienti con SM. Per questi ultimi il vaccino a mRNA-1237 appare più efficace del BNT162b2 ed entrambi più efficaci del ChAdOx1 e Ad26.COV2.S (AV). La scelta di un tipo specifico di vaccino dovrebbe essere basata su una valutazione del rischio/beneficio individualizzata con un'attenta considerazione del profilo di rischio di contrarre il COVID-19, il tipo di DMT e la disponibilità/economicità del vaccino^(22,25).

Conclusioni

Il profilo di efficacia dei vaccini anti-SARS-CoV-2 appare rassicurante per farmaci quali IFN, GLA, DMF che sostengono un'adeguata immunogenicità a seguito della vaccinazione, determinando risposte umorali e cellulome

mediate sovrapponibili a quelli della popolazione sana. NAT e TER pur determinando una sfumata riduzione della produzione anticorpale sembrano non inficiare significativamente la risposta umorale, garantendo così una buona protezione per i pazienti che effettuano tali trattamenti. La risposta B mediata appare invece lievemente inficiata dalla CLAD, in particolare quando la somministrazione del vaccino avviene in prossimità della assunzione del farmaco. Tali considerazioni possono essere estese anche all'ALEM, considerando però che l'effetto sui linfociti B e quindi sulla produzione anticorpale appare di gran lunga più marcato. Decisamente deficitaria è la risposta immunitaria alla vaccinazione in pazienti in trattamento con SP1-I, sia in termini di risposta B- che T-mediata e tale effetto sembra essere correlato alla conta linfocitaria su sangue periferico e alla durata del trattamento. Significativamente ridotta risulta anche la produzione anticorpale in pazienti in trattamento con a-CD20, con una mitigazione di tale effetto con l'allontanarsi della vaccinazione di almeno 10 settimane dalla somministrazione. Tali evidenze sottolineano la necessità di personalizzare il tipo di vaccinazione a seconda del DMT e dello stato immunologico del paziente al momento della vaccinazione, stabilendo inoltre una corretta finestra temporale tale da riuscire ad ottenere il massimo effetto immunogeno possibile.

Bibliografia

1. Hughes, R.; Whitley, L.; Fitovski, K.; Schneble, H.-M.; Muros, E.; Sauter, A.; Craveiro, L.; Dillon, P.; Bonati, U.; Jessop, N.; et al. COVID-19 in ocrelizumab-treated people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021, 49, 102725
2. 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;8:1738–1744.
3. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):49
4. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draftlandscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed Mar 5, 2021.
5. Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M. Site-specific glycan analysis of the SARSCoV-2 spike. *Scienc*
6. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, et al. BNT162b vaccines are immunogenic and protect non-human primates against SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.12.11.421008>
7. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):73–8.
8. Whitmire JK, Asano MS, Kaech SM, et al. Requirement of B cells for generating CD4+ T cell memory. *J Immunol.* 2009;182(4):1868–76.
9. Tangye SG, Ma CS, Brink R, Deenick EK. The good, the bad and the ugly—TFH cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):412–26

10. Ayling K, Vedhara K, Fairclough L. Measuring vaccine responses in the multiplex era. In: Yan Q, editor. *Psychoneuroimmunology: methods and protocols*. 2nd ed. New York: Springer; 2018. p. 327–40.
11. Pereira B, Xu XN, Akbar AN. Targeting inflammation and immunosenescence to improve vaccine responses in the elderly. *Front Immunol*. 2020;11: 583019.
12. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00084-e118.
13. A. M. Borobia, A. J. Carcas, M. Perez-Olmeda, L. Castano, M. J. Bertran, J. Garcia-Perez, M. Campins, A. Portoles, M. Gonzalez-Perez, M. T. Garcia Morales, E. Arana-Arri, M. Aldea, F. Diez-Fuertes, I. Fuentes, A. Ascaso, D. Lora, N. Imaz-Ayo, L. E. Baron-Mira, A. Agusti, C. Perez-Inguidua, A. Gomez de la Camara, J. R. Arribas, J. Ochando, J. Alcamí, C. Belda-Iniesta, J. Frias, S. S. G. CombiVac (2021) Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 398(10295), 121-130. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S01406736(21)01420-3).
14. E. E. Walsh, R. W. Frenck, Jr., A. R. Falsey, N. Kitchin, J. Absalon, A. Gurtman, S. Lockhart, K. Neuzil, M. J. Mulligan, R. Bailey, K. A. Swanson, P. Li, K. Koury, W. Kalina, D. Cooper, C. Fontes-Garfias, P. Y. Shi, O. Tureci, K. R. Tompkins, K. E. Lyke, V. Raabe, P. R. Dormitzer, K. U. Jansen, U. Sahin, W. C. Gruber (2020) Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*, 383(25), 2439-2450. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
15. D. S. Khoury, D. Cromer, A. Reynaldi, T. E. Schlub, A. K. Wheatley, J. A. Juno, K. Subbarao, S. J. Kent, J. A. Triccas, M. P. Davenport (2021) Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 27(7), 1205-1211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
16. Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J.L., Perez Marc, G., Moreira, E.D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K.A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W.V., Cooper, D., Frenck Jr., R.W., Hammitt, L.L., Tureci, O., Nell, H., Schaefer, A., Unal, S., Tresnan, D.B., Mather, S., Dormitzer, P.R., Sahin, U., Jansen, K.U., Gruber, W.C., Group, C.C.T., 2020. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 383 (27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
17. Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I., Kranz, L.M., Vormehr, M., Baum, A., Pascal, K., Quandt, J., Maurus, D., Brachtendorf, S., Lorks, V., Sikorski, J., Hilker, R., Becker, D., Eller, A.K., Grutzner, J., Boesler, C., Rosenbaum, C., Kuhnle, M.C., Luxemburger, U., Kemmer-Bruck, A., Langer, D., Bexon, M., Bolte, S., Kariko, K., Palanche, T., Fischer, B., Schultz, A., Shi, P.Y., Fontes-Garfias, C., Perez, J.L., Swanson, K.A., Loschko, J., Scully, I.L., Cutler, M., Kalina, W., Kyratsous, C.A., Cooper, D., Dormitzer, P.R., Jansen, K.U., Tureci, O., 2020. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 586 (7830), 594–599. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814->
18. Capone F, Lucchini M, Ferraro E. Immunogenicity and safety of mRNA COVID-19 vaccines in people with multiple sclerosis treated with different disease-modifying therapies. *Neurotherapeutics* 2021:1–9.
19. Giossi R, Consonni A, Torri Clerici V, Clerici VT, et al. Anti-Spike IgG in multiple sclerosis patients after BNT162b2 vaccine: an exploratory case-control study in Italy. *Mult Scler Relat Disord* 2022;58:103415.
20. Maniscalco GT, Manzo V, Ferrara AL, et al. Interferon beta-1a treatment promotes SARS-CoV-2 mRNA vaccine response in multiple sclerosis subjects. *Mult Scler Relat Disord* 2022;58:103455.
21. Maniscalco GT, Ferrara AL, Liotti A, Manzo V, Di Battista ME, Salvatore S, Graziano D, Viola A, Amato G, Moreggia O, Di Giulio Cesare D, Alfieri G, Di Iorio W, Della Rocca G, Andreone V, De Rosa V. Long term persistence of SARS-CoV-2 humoral response in multiple sclerosis subjects; *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jun;62:103800.
22. Tortorella C, Aiello A, Gasperini C, et al. Humoral- and T-cell-specific immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with MS using different disease-modifying therapies. *Neurology* 2022;98:e541-e554.
23. Kister I, Patskovsky Y, Curtin R, et al. Cellular and humoral immunity to SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients on ocrelizumab and other disease-modifying therapies: a multi-ethnic observational study. *Ann Neurol* 2022;91:782-795
24. Lil Meyer-Arndt, Julian Braun, Florent Fauchere, et al SARS-CoV-2 mRNA vaccinations fail to elicit humoral and cellular immune responses in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022 Sep;93(9):960-971.
25. Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021;72:10358
26. Masoud Etemadifar, Hosein Nouri, Maristella Pitzalis, Maria Laura Idda, et al Multiple sclerosis disease-modifying therapies and COVID-19 vaccines: a practical review and metaanalysis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:986–994.
27. Bajwa HM, Novak F, Nilsson AC. Persistently reduced humoral and cellular immune response following third SARS-CoV-2 mRNA vaccination in anti-CD20-treated multiple sclerosis patients. *medRxiv* 2022
28. König M, Torgauten HM, Øverås MH. Efficacy and safety of a third SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis vaccine non-responders. *medRxiv* 2022