

# Nuove prospettive vaccinali nella sclerosi multipla in tempo di COVID

**Valeria Barcella**

Centro Provinciale Sclerosi Multipla, UOC Neurologia ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Negli ultimi decenni si è assistito ad un importante arricchimento dell'armamentario terapeutico per il trattamento della sclerosi multipla (SM). In particolare, con l'avvento degli anticorpi monoclonali, abbiamo iniziato a utilizzare terapie preventive (*disease-modifying drugs*, DMDs) molto più complesse, caratterizzate da meccanismi d'azione diversi tra loro e spesso non ancora del tutto conosciuti, e di conseguenza a dover gestire eventi avversi sempre più complessi.

Al fine di garantire un'assistenza altamente specializzata e specifica in termini di prevenzione e di corretta gestione degli eventi avversi, è stato necessario un ulteriore cambiamento culturale che prevedesse un approccio multidisciplinare mediante il coinvolgimento e la collaborazione attiva di molti specialisti, tra cui l'infettivologo. Contestualmente alla creazione di una rete di strutture dedicate che permettessero un'assistenza multidisciplinare qualificata e tempestiva, all'ampliamento dell'interconnessione dei Centri SM, è stato necessario produrre

delle linee guida e raccomandazioni condivise sul tema della vaccinazione nei pazienti con SM<sup>(1,2)</sup>.

Nelle linee guida, sia italiane sia internazionali, si ribadisce la necessità di avere già alla diagnosi di malattia una fotografia chiara della situazione vaccinale del paziente e di effettuare, se possibile, tutte le vaccinazioni consigliate indipendentemente dalla terapia con DMD in programma. Questo permette di evitare sia di dover procrastinare in futuro il passaggio ad una terapia immunosoppressiva, sia di porre il paziente a rischio di sviluppare un'infezione potenzialmente prevenibile.

Dopo un'iniziale difficoltà gestionale, in parte anche culturale, abbiamo acquisito familiarità e siamo stati più efficaci nel mettere in atto queste raccomandazioni; poi è arrivata la pandemia da SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) che ha travolto e sconvolto la vita di tutti noi, sia dal punto di vista personale che professionale. È stato un po' come arrancare in una scalata di un

8.000 metri nella stagione invernale in assenza di ossigeno, senza sapere quale fosse l'equipaggiamento adeguato.

Dopo essere rimasti "paralizzati", più o meno precocemente e intensamente secondo la latitudine geografica, la comunità scientifica neurologica dedicata alla cura della SM si è mossa velocemente, inizialmente basandosi su idee condivise e in seguito unendosi per produrre dati scientifici, che potessero supportare o confutare quanto inizialmente ipotizzato. Durante questo cammino ci siamo posti molte domande, esposte di seguito.

## **Le persone con SM sono a maggior rischio di sviluppare un'infezione da SARS-CoV-2?**

In controtendenza, rispetto a quanto ipotizzato all'esordio della pandemia, i dati a nostra disposizione mostrano che i soggetti con SM non sono di per sé a maggior rischio di sviluppare l'infezione da COVID-19 e che, allo stesso tempo, la malattia non porta a un incremento del rischio di complicanze

severe e/o di mortalità da COVID <sup>(3)</sup>. I fattori di rischio evidenziati per la SM sono gli stessi riscontrati per la popolazione generale, tra cui annoveriamo l'età avanzata, le comorbidità e nello specifico l'obesità, il diabete e l'ipertensione; a questi si aggiunge un'elevata EDSS (*expanded disability status scale*), che di solito è presente nelle persone con età più avanzata e che quindi hanno di per sé maggiore probabilità di avere altre comorbidità e conseguentemente un maggior rischio. Al contrario, sia il sesso femminile, sia la giovane età, tipica dei nostri pazienti, sono associati ad una riduzione del rischio di complicanze severe <sup>(4)</sup>.

### **I DMDs hanno un ruolo nel rischio di sviluppare un'infezione da SARS-CoV-2?**

Focalizzandoci sul rischio associato ai DMDs in atto in corso d'infezione da SARS-CoV-2, i dati ora disponibili dai Registri italiani (1.538 pazienti), francesi (347 pazienti) e nordamericani (1.626 pazienti), sono in generale rassicuranti <sup>(4-6)</sup>; non sembra, infatti, che

tali terapie abbiano contribuito ad un importante incremento del rischio di morbilità e mortalità da COVID, seppur con eccezioni attese. In generale, tutti gli anticorpi monoclonali anti-CD20, specialmente dopo almeno due anni di terapia, portano ad un incremento del rischio di severità d'infezione e di ospedalizzazione; questo non emerge nel Registro francese ma, rispetto agli altri, sono stati arruolati molti meno pazienti.

Inoltre, ricordando l'importante impatto in termini d'immunosoppressione della terapia steroidea, non ci sorprende che l'esposizione a tale terapia entro quattro settimane dall'infezione aumenti il rischio di complicanze severe (OR 5,24) <sup>(5)</sup>. Nel *database* nordamericano questo rischio è osservato anche allungando il periodo di utilizzo del cortisone sino alle otto settimane precedenti, con un aumento del rischio di ospedalizzazione (OR 2,62) e di decesso (OR 4,17) <sup>(6)</sup>. Questi dati ci hanno portato ad un'ulteriore personalizzazione della terapia, allungando i tempi di somministrazione dei farmaci depletivi anti-CD20 oltre i sei mesi, soprattutto

in quei pazienti clinicamente stabili, in terapia da anni e con altri fattori di rischio. Siamo sempre stati abituati a utilizzare alte dosi di steroide senza soffermarci troppo a considerarne il potere immunosoppressivo; questi dati ci hanno portato, forse, a ridimensionarne, se non l'utilizzo, la posologia e la durata di trattamento. Questo approccio è stato poi utile anche in termini di *timing* vaccinale.

Dalla revisione di dati preesistenti su modelli animali e dall'analisi dei Registri citati, è emerso anche un possibile ruolo protettivo in termini di riduzione del rischio di severità di infezione di alcuni farmaci tra cui interferone e teriflunomide, ipotizzandone una possibile azione antivirale. Sono dati interessanti ma che di certo richiedono ulteriori studi e conferme. Inoltre, dobbiamo anche considerare che, trattandosi di terapie di prima linea, di solito sono consigliate ad una popolazione di pazienti, che di per sé ha meno fattori di rischio per severità d'infezione da COVID: sono persone giovani, di solito con una bassa EDSS e che quindi hanno minor probabilità di avere delle comorbidità.



## I vaccini per SARS-CoV-2 sono sicuri nei pazienti con SM?

Le linee guida in precedenza redatte <sup>(1,2)</sup> avevano già chiarito che i vaccini in generale, soprattutto i vaccini inattivi, sono considerati sicuri per i pazienti con SM. Molti studi in letteratura avevano già dimostrato come non vi fosse un aumentato rischio di *sviluppo della malattia* con tutti i vaccini disponibili e, in particolare, con il vaccino per l'epatite B e il bacillo di Calmette-Guérin (BCG).

È dimostrato dai molteplici studi disponibili, seppur con le note limitazioni legate per lo più alla metodologia di studio e alla numerosità campionaria, che le vaccinazioni non portano ad un aumentato rischio di *riattivazione di malattia*; vi sono incertezze sul vaccino vivo attenuato per la febbre gialla, sebbene un recente piccolo studio su 23 pazienti SM, di cui 20 con andamento a ricadute e remissioni, sembra rassicurarci in merito <sup>(7)</sup>.

I vaccini prodotti per combattere la pandemia da SARS-CoV-2 e attualmente approvati in Italia sono vaccini di nuova generazione, diversi rispetto a quelli testati in passato nei soggetti con SM. I vaccini adesso in uso in Italia usano la **tecnologia a mRNA** (Pfizer-BioNTech e Moderna) e quella a **vettore virale** (AstraZeneca e Janssen). Il vaccino **Comirnaty** (Pfizer-BioNTech) è il primo vaccino a essere stato autorizzato nell'Unione Europea: il 21 dicembre 2020 dall'*European Medicines Agency* (EMA) e il 22 dicembre 2020 dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), mentre **Spikevax** (Moderna) è stato autorizzato da EMA il 6 gennaio 2021 e il giorno successivo da AIFA. Per quanto riguarda i vaccini a vettore virale, **Vaxzevria** di AstraZeneca è stato approvato il 29 gennaio 2021 da EMA e

il 30 gennaio 2021 da AIFA, Janssen (Johnson & Johnson), rispettivamente, l'11 marzo e il 12 marzo 2021.

I vaccini di **Pfizer** e **Moderna** rappresentano i primi vaccini a tecnologia a **RNA messaggero** (mRNA) approvati, in cui le molecole di mRNA, che codificano la produzione della glicoproteina di pre-fusione *spike*, sono inserite all'interno di una nanoparticella, che ha la funzione di proteggerle e che permette loro di entrare nelle cellule senza essere degradate. Il vaccino a mRNA è sicuro poiché non viene somministrato alcun virus, né vivo né attenuato, e la sola proteina *spike* non può causare infezione o malattia. L'mRNA non entra nel nucleo delle cellule e quindi non interagisce né modifica il DNA. Inoltre, l'mRNA si degrada naturalmente, dopo pochi giorni, dopo aver svolto la sua funzione.

Il vaccino **AstraZeneca** utilizza, come vettore virale, una versione modificata dell'adenovirus dello scimpanzé che non è in grado di replicarsi, ma che introduce direttamente nelle cellule il frammento della proteina *spike*, la quale induce a sua volta la reazione immunitaria sia anticorpale, sia cellulare. La tecnologia è la stessa alla base del primo vaccino approvato per Ebola alla fine del 2019. Anche in questo caso, poiché non è introdotto l'intero virus, il vaccino non dà rischio di malattia.

Il vaccino **Janssen** è composto di un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, anch'esso opportunamente modificato per contenere il gene, che codifica per la sequenza completa della proteina *spike* (S) del virus SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata (vaccino Ad26.COV2.S).

In corso di pandemia, seppur in assenza di dati clinici in pazienti con SM, se non per qualche caso con malattie autoimmuni presenti nei *trials* registrati-

vi, tali vaccini sono stati raccomandati anche nei pazienti con SM dalla Società Italiana di Neurologia (SIN) che ha pubblicato, a gennaio 2021, un documento con delle raccomandazioni sul COVID-19 per le persone con SM. Nel documento, in accordo con le norme ministeriali vigenti, è stata raccomandata la vaccinazione con vaccino a mRNA per tutte le persone con SM, sia in terapia con DMDs, sia non in trattamento. Il Ministero della Salute ha incluso, infatti, durante la prima campagna vaccinale, i pazienti con SM tra le categorie di pazienti aventi diritto prioritario al vaccino, poiché persone estremamente vulnerabili. Nel documento era sottolineato che la vaccinazione non richiede una modifica della terapia in atto, in particolare una sua sospensione. Per quanto riguarda le persone in trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ciclofosfamide, mitoxantrone, era raccomandato un intervallo di almeno 4-6 settimane fra la vaccinazione completata (ossia 4-6 settimane dopo la seconda dose di vaccino) e la ri-somministrazione del farmaco e un intervallo di almeno 3 mesi tra precedente somministrazione del farmaco e inizio della vaccinazione.

Analogamente, per i soggetti in procinto di avviare una terapia con tali farmaci, è stato consigliato se possibile, un intervallo di 4-6 settimane tra il termine della vaccinazione e l'inizio della terapia. Queste tempistiche sono state consigliate non per una questione di sicurezza del vaccino, ma di possibile riduzione di efficacia a causa del carattere immunosoppressivo delle terapie in atto.

Le raccomandazioni del Ministero della Salute per la popolazione generale, consigliavano, a chi avesse contratto un'infezione da SARS-CoV-2, decorsa in maniera sintomatica o

asintomatica, la somministrazione di una singola dose di vaccino ad almeno 3 mesi di distanza dall'infezione e preferibilmente entro 6 mesi dalla stessa. Era sottolineato che nei soggetti in terapia immunosoppressiva, al contrario, si dovesse considerare la somministrazione del ciclo completo. Tale indicazione è stata ripresa nel documento della SIN per quelle persone in trattamento con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod, siponimod, ozanimod, ciclofosfamide e mitoxantrone.

Ad oggi, quasi tutti i nostri pazienti hanno completato il ciclo vaccinale e in letteratura abbiamo i primi risultati degli studi avviati durante la campagna vaccinale, soprattutto provenienti da Israele, dove la campagna vaccinale è stata avviata precocemente rispetto al resto del mondo.

In uno studio condotto in Israele su 555 pazienti con SM sottoposti a vaccino Pfizer-BioNTech (di cui 435 sottoposti ad entrambe le dosi), non è emerso un incremento del rischio di ricaduta clinica di malattia<sup>(8)</sup>. Questo dato è stato confermato nel breve termine anche su 324 pazienti sottoposti a vaccinazione con Pfizer-BioNTech e

seguiti per almeno due mesi dopo la vaccinazione in vari Centri italiani<sup>(9)</sup>. Allen-Philbey *et al.* hanno confermato un ottimo profilo di sicurezza in termini di ricadute cliniche anche in 27 pazienti trattati con vaccino Astra-Zeneca<sup>(8)</sup>.

Seppur con le ovvie limitazioni, legate alla numerosità campionaria e al breve *follow-up*, in questi studi gli eventi avversi e gli effetti collaterali non sembrano essere diversi rispetto a quanto riportato nella popolazione generale.

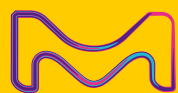
### I vaccini per SARS-CoV-2 sono efficaci nei pazienti con SM?

La domanda più attuale degli ultimi mesi è stata quella di capire se le persone con SM sviluppino un'adeguata risposta alla vaccinazione. La valutazione della risposta anticorpale alla vaccinazione è la "misura" attualmente più accessibile, ma sappiamo essere solo una parte della valutazione della reale risposta immunitaria.

In uno studio condotto in Israele, è stata valutata la risposta anticorpale di 125 soggetti con SM (32 non in terapia, i restanti in trattamento con cladribina, ocrelizumab o fingolimod)

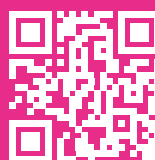
e di 47 controlli sani. Tutti i soggetti sono stati vaccinati con il vaccino mRNA di Pfizer-BioNTech e la risposta è stata testata dopo 4-6 settimane dalla seconda dose di vaccino. È stata riscontrata un'immunità umorale protettiva quasi del 100% dei controlli sani, dei pazienti con SM non trattati e dei pazienti in trattamento con cladribina ( $n=23$ ). Al contrario, come atteso, la copertura è stata ottenuta solo nel 22,7% dei pazienti in terapia con ocrelizumab ( $n=44$ ) e nel 3,8% dei pazienti che assumevano fingolimod ( $n=26$ )<sup>(11)</sup>.

Un recente studio italiano, su 780 pazienti con SM, suddivisi in 12 gruppi in base al tipo di terapia ricevuta e vaccinati con vaccini solo a mRNA (594 con Pfizer-BioNTech e 186 con Moderna), ha valutato la risposta anticorpale dopo 4 settimane dalla vaccinazione in pazienti trattati con terapie di prima e seconda linea. Dopo un mese dalla seconda dose, la maggior parte dei pazienti ha mostrato una copertura anticorpale elevata. La percentuale si riduce in chi era in trattamento con fingolimod (93%), rituximab (64%) e ocrelizumab (44%). Sono stati confermati i dati di effica-



## REALIZZARE IL SOGNO DI UNA FAMIGLIA È POSSIBILE, ANCHE CON LA SCLEROSI MULTIPLA

Storie di vita vera, interviste a neurologi, ginecologi e psicologi e un magazine che affronta il mondo della gravidanza e della genitorialità con parole semplici: tutto questo è "Genitori si può, anche con la Sclerosi Multipla".



[genitoriconsclerosimultipla.it](http://genitoriconsclerosimultipla.it)

f @GenitoriSiPuoAncheConSM

ig @genitorisipuoancheconsms

#SMsecondome



cia, in termini di risposta anticorpale, nei pazienti trattati con cladribina; rispetto allo studio israeliano, sembra che i pazienti in trattamento con fingolimod sviluppino una risposta umorale maggiore <sup>(12)</sup>. Questo dato è emerso anche in un altro studio italiano su 32 pazienti, di cui 16 in trattamento con fingolimod <sup>(13)</sup>.

In tutti gli studi rimane, come atteso e riportato in letteratura per il rituximab in altre patologie autoimmuni, un'importante riduzione della risposta umorale alla vaccinazione con gli anticorpi monoclonali anti-CD20.

In questi pazienti, pertanto, è essenziale cercare di programmare la vaccinazione in un tempo il più distante possibile dall'ultima infusione di ocrelizumab e almeno un mese prima dall'infusione successiva. Una strategia possibile è quella di dilazionare le infusioni oltre i sei mesi, ma tale decisione deve essere personalizzata e valutata sul singolo paziente. In questa scelta, siamo supportati dai dati recenti sulla persistenza di efficacia allungando i tempi tra le infusioni <sup>(14)</sup>.

Al recente congresso virtuale ECTRIMS, sono stati resi disponibili i primi lavori sulla valutazione della risposta T cellulare nei pazienti con SM, e in particolare nei pazienti in trattamento con ocrelizumab; un poster del gruppo del San Raffaele di Milano (P925), mostra che in 25 pazienti, dopo infezione da COVID-19, la risposta T cellulare sia simile in termini qualitativi e quantitativi a quella di 11 controlli sani guariti dal COVID e che, in entrambi i casi, tale risposta perduri anche a distanza di un anno.

In un altro lavoro (P926), la risposta umorale alla vaccinazione per SARS-CoV-2 è nettamente ridotta in 64 pazienti in trattamento con ocrelizumab *versus* 81 soggetti trattati con altri DMDs o non in terapia; al contrario,



i pazienti in terapia con ocrelizumab sembrano montare una risposta T cellulare addirittura superiore rispetto al gruppo di controllo (78,1% *versus* 53,1%); nel gruppo dei pazienti in terapia con ocrelizumab lo sviluppo di una risposta T cellulare sembra essere indipendente da quello della risposta umorale. Non abbiamo ancora molti dati in merito alla durata nel lungo termine della risposta vaccinale, sia umorale sia cellulare, ma sappiamo che decresce nel tempo. È, infatti, attualmente in corso la campagna di vaccinazione con la terza dose del vaccino a mRNA.

### Perché alcune persone con SM sono restie alla vaccinazione?

I vaccini sono una delle conquiste più importanti della medicina moderna e uno strumento essenziale di tutela della salute “come diritto dell'individuo e interesse della collettività”; sono a favore dell'intera popolazione “senza distinzione di condizioni individuali o sociali” (principio di equità); sono inoltre, a carico della collettività a sostegno dei più svantaggiati (principio di giustizia sociale).

Seppur così fondamentale, il tema delle vaccinazioni è sempre stato, per

certi versi, un argomento di nicchia e ostico, anche per gli operatori sanitari. Basti considerare come, nel nostro piccolo, abbiamo iniziato ad affrontare in modo sistematico tale tema nei pazienti con SM, sono negli ultimi anni. Nel 2019, in tempi ancora non sospetti e lontani dallo spettro della pandemia da SARS-CoV-2, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito “l'esitazione vaccinale” una delle dieci principali minacce per la salute pubblica, in quanto potenzialmente potrebbe comportare una bassa prevalenza di vaccinazioni per infezioni ad alto rischio e minare, in questo modo, gli sforzi per raggiungere l'immunità di gregge.

L'esitazione vaccinale è un fenomeno multifattoriale ed è influenzata da svariati fattori cognitivi, psicologici, socio-demografici, politici e culturali. Molti studi, tra cui lo studio ICARE condotto da ricercatori *del Montreal Behavioral Medicine Center*, hanno cercato di analizzare quali fossero i motivi alla base dell'atteggiamento pubblico nei confronti del COVID-19 e delle relative misure di salute pubblica, nel periodo marzo 2020 - gennaio 2021. Lo studio, che ha incluso più di 30.000 partecipanti di 8 Paesi (Brasile, Canada, Colombia, Francia, Italia,

Turchia, Regno Unito, Stati Uniti), ha documentato un atteggiamento esitante nel 27% del campione, con un *trend* incrementale nel tempo. Le persone con un reddito basso e che vivono in aree non urbanizzate, le donne e gli individui più giovani ( $\leq 30$  anni) presentavano una maggior probabilità di atteggiamenti esitanti.

Come tra gli operatori sanitari, le persone che in precedenza avevano ricevuto un vaccino anti-influenzale avevano il 70% in meno di probabilità di segnalare esitazione al vaccino anti-COVID-19. Tra i sanitari, lo studio conferma altri dati in precedenza riportati: il Brasile presenta il più basso livello di esitazione (9,6%), mentre la Francia il più alto (47,3%); In Italia la percentuale è stata bassa durante la prima ondata di pandemia (9,3%), ma in seguito l'esitazione è risalita al 19% circa <sup>(15)</sup>.

Dalla pratica clinica quotidiana emerge come molte delle persone che non si sono sottoposte alla vaccinazione, non siano di per sé “contro la vaccinazione”, ma riferiscano di aver paura, sentimento che nasce da una parte irrazionale ed emotiva dell'essere umano; infatti, capita addirittura che a esprimere incertezza sulle vaccinazioni siano persone che lavorano in ambiente sanitario e che, quindi, avrebbero in teoria il bagaglio culturale e gli strumenti necessari per comprenderne l'importanza.

Inoltre, le persone spesso hanno domande e dubbi per cui non riescono a trovare risposte certe; dobbiamo sempre ricordare che, nel nostro caso, si tratta di persone con una diagnosi di malattia cronica in terapia spesso immunosoppressiva per cui effettivamente, a volte, esistono pochi dati e spesso poco comprensibili senza gli

strumenti adatti; sono persone esitanti, che richiedono un confronto, un punto d'incontro e non uno scontro. Bisogna ricordare che il rifiuto del vaccino spesso non è un problema individuale, ma collettivo e sociale, per cui è necessario cercare di “trasformare” e “modulare” in termini di corretta informazione l'ambiente, che circonda il paziente, per prevenire la disinformazione. È fondamentale, per noi operatori sanitari, dare la possibilità di accesso a informazioni corrette nella quotidianità, rafforzando canali d'informazione scientifici, ma anche divulgativi. Da qui l'importanza, da un lato, di rafforzare i legami con le associazioni presenti sul territorio e, dall'altro, di utilizzare strumenti digitali, che veicolino le informazioni, che siano comunicativi, comprensibili e che siano facilmente e sempre reperibili ■

## Bibliografia

1. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-94.
2. Riva A, Barcella V, Benatti SV, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: a Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2021;27(3):347-59.
3. Chaudhry F, Bulka H, Rathnam AS, et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients and risk factors for severe infection. *J Neurol Sci*. 2020;418:117147.
4. 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):1079-88.
5. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al; Musc-19 Study Group. Disease-modifying therapies and Coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89(4):780-9.
6. Salter A, Fox RJ, Newsome SD, et al. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American Registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021;78(6):699-708.
7. Huttner A, Eperon G, Lascano AM, et al. Risk of MS relapse after yellow fever vaccination: a self-controlled case series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e726.
8. Achiron A, Dolev M, Menascu S, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: what we have learnt by February 2021. *Mult Scler*. 2021;27(6):864-70.
9. Di Filippo M, Cordioli C, Malucchi S, et al; RIREMS (Rising Researchers in MS) group. mRNA COVID-19 vaccines do not increase the short-term risk of clinical relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; jnnp-2021-327200.
10. Allen-Philbey K, Stennett A, Begum T, et al. Experience with the COVID-19 AstraZeneca vaccination in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;52:103028.
11. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14:17562864211012835.
12. Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, et al; CovaXIMS study group on behalf of the Italian Covid-19 Alliance in MS. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine*. 2021;72:103581.
13. Guerrieri S, Lazzarin S, Zanetta C, et al. Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis patients treated with fingolimod or ocrelizumab: an initial real-life experience. *J Neurol*. 2021;1-5.
14. Rolfes L, Pawlitzki M, Pfeuffer S, et al. Ocrelizumab extended interval dosing in multiple sclerosis in times of COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1035.
15. Stojanovic J, Boucher VG, Gagne M, et al. Global trends and correlates of COVID-19 vaccination hesitancy: findings from the iCARE Study. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):661.