

SM e COVID-19. Raccomandazioni sull'impiego dei DMTs: inizio della terapia e scelte decisionali sulla terapia in atto, la gestione a distanza della persona con SM

Pietro Iaffaldano

UOC Neurofisiopatologia - Centro Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Introduzione

Nel 2020 è apparso un nuovo coronavirus, il coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave 2 (SARS-CoV-2) responsabile della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), che è diventata rapidamente una pandemia⁽¹⁾. Con il crescere del numero di persone positive al COVID-19, molti dubbi sono sorti riguardo il rischio di contrarre COVID-19 per le persone con malattie autoimmuni e soprattutto su quale dovesse essere la gestione dei pazienti che necessitano di immunoterapie croniche⁽²⁾. Fino al 70% delle persone con sclerosi multipla (SM) è trattato con terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*), che possono influenzare la risposta immunitaria e comportare un aumento del rischio di sviluppare patologie infettive⁽³⁾. Per questa ragione, fin dall'inizio del fenomeno pandemico COVID-19, si è discusso del potenziale rischio di contrarre la malattia e di presentare esiti peggiori del COVID-19 nelle persone con SM trattate con le DMTs. Considerata la necessità di fornire risposte alle persone con SM e ai neurologi

che si occupano della gestione della patologia, sono state avviate diverse iniziative nazionali ed internazionali per raccogliere rapidamente dati sui potenziali fattori di rischio associati alla gravità del COVID-19 nelle persone con SM che hanno contratto l'infezione⁽⁴⁻⁶⁾.

La maggior parte di questi studi ha dimostrato che il sesso maschile, un'età avanzata, la presenza di comorbidità e una maggiore disabilità sono i principali fattori di rischio per un decorso della malattia più grave⁽⁴⁻⁹⁾. Questi studi hanno cercato anche di valutare l'impatto delle terapie in corso al momento dell'infezione sulla gravità del COVID-19, tuttavia i risultati sono stati contrastanti.

Infatti, diversi studi hanno indicato un aumento del rischio di un decorso grave del COVID-19 nelle persone con SM che avevano fatto un uso recente di metilprednisolone⁽⁴⁻⁷⁾ e in coloro i quali erano in terapia con farmaci depletivi anti-CD20^(4,6-7); altri lavori non hanno trovato, invece, un'associazione tra esposizione a specifiche DMTs e gravità del COVID-19^(5,8,9). Inoltre, alcuni studi hanno riportato un ruolo protettivo

dell'interferone beta^(4,5,7) in relazione all'evoluzione del COVID-19.

Pertanto, sono state proposte raccomandazioni per gestire l'esposizione alle DMTs in base ai loro meccanismi d'azione⁽¹⁰⁾.

Tuttavia, questi dati devono essere valutati attentamente, per trovare un equilibrio tra la tentazione di interrompere o ritardare l'avvio o la nuova somministrazione periodica di DMTs specifiche per ridurre il rischio di esiti gravi di COVID-19 e il potenziale impatto sulla riattivazione della SM sulla progressione della disabilità, che tali scelte terapeutiche potrebbero implicare^(11,12).

La scelta della strategia di trattamento della SM in generale, e in particolare durante la pandemia da COVID-19, dovrebbe tenere conto delle differenze nei meccanismi di azione e nella durata degli effetti immunologici di ciascuna terapia. Questi ultimi possono essere di breve durata o possono durare anche anni dopo l'interruzione della terapia⁽¹³⁾. Infine, sarebbe auspicabile di poter tenere in conto anche l'effetto cumulativo delle sequenze delle DMTs sul sistema immunitario⁽¹⁴⁾.

Le raccomandazioni sull'impiego delle DMTs

A maggio 2021 è stato diffuso un documento elaborato dai membri del Gruppo di Studio Sclerosi Multipla della Società Italiana di Neurologia (SIN) con l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) e la sua Fondazione (FISM), per fornire indicazioni operative ai neurologi ed anche ai pazienti con SM⁽¹⁵⁾.

Avvio della terapia con DMTs

Numerose evidenze scientifiche convergono sul considerare di primaria importanza, per la prevenzione della disabilità a lungo termine della SM, un inizio precoce delle DMTs⁽¹⁶⁾. Inoltre, recenti studi osservazionali suggeriscono che l'utilizzo precoce di farmaci ad alta efficacia si associ ad un'evoluzione più favorevole della malattia^(17,18).

Pertanto, non dovrebbero esserci dubbi in merito all'avvio della terapia immunomodulante non appena la diagnosi di malattia sia stata effettuata.

L'avvento della pandemia da COVID-19 ha, tuttavia, minato queste certezze durante la prima ondata e sono sorti timori tra i pazienti e i neurologi riguardo al fatto che l'avvio delle terapie immunomodulanti potesse inficiare la risposta immunitaria in caso di infezione da SARS-CoV-2. Dopo una prima fase di incertezza, durata alcune settimane, gli esperti del settore hanno rilasciato delle raccomandazioni, che possono essere riassunte nelle seguenti indicazioni⁽¹⁵⁾:

- l'avvio dei trattamenti con farmaci modificanti il decorso di malattia in pazienti di nuova diagnosi è sempre indicato;
- nessuna DMT, sulla base dei dati disponibili, ha un'assoluta controindicazione di utilizzo;
- la scelta dello specifico farmaco deve avvenire dopo una discussione tra il neurologo esperto di SM e la persona con SM;
- nella scelta del trattamento devono essere presi in considerazione:
 - la gravità della SM;
 - la presenza di eventuali fattori di rischio riconosciuti per decorso complicato di COVID-19 (ad esempio, età avanzata, disabilità elevata, comorbidità, etc.);
 - rapporto rischio/beneficio di ciascuna terapia.

Una serie di *case reports* e di *case series* pubblicati nel periodo 2020-2021 ha inoltre messo in evidenza come anche nel caso dell'avvio di terapie a più alto impatto sul profilo immunologico del paziente e che determinano una rapida riduzione della conta linfocitaria, come alemtuzumab e cladribina, non siano stati descritti casi ad evoluzione sfavorevole di COVID-19 contratto subito dopo l'inizio della terapia⁽¹⁹⁻²²⁾.

Gestione delle terapie in atto

Per quanto riguarda la gestione delle terapie già avviate da tempo, l'indirizzo generale all'epoca della prima ondata⁽¹⁰⁾ era stato influenzato da valutazioni puramente teoriche basate sui meccanismi d'azione dei diversi farmaci e pertanto era stato con-

sigliato di:

- mantenere inalterata la frequenza di somministrazione delle DMTs di prima linea (interferone beta, glatiramer acetato e glatiramoidi, teriflunomide o dimetilfumarato), del fingolimod e del natalizumab;
- valutare su base individuale le decisioni in merito ai farmaci "depletivi". Ad esempio, è stato ritenuto ragionevole ritardare temporaneamente (tra 6 e 12 mesi, a seconda della DMT) i nuovi cicli di alemtuzumab, ocrelizumab e cladribina.

Anche in questo caso, l'accumulo di dati ottenuti da grandi raccolte multicentriche ha permesso di chiarire che il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 non è modificato nei pazienti con SM e non è influenzato dalle terapie⁽⁴⁻⁹⁾. Inoltre, nessuna delle DMTs ha mostrato di influenzare in maniera significativa la letalità da COVID-19. Alcuni studi hanno mostrato che i farmaci che hanno un'azione selettiva contro i linfociti B (ocrelizumab, rituximab) potrebbero aumentare il rischio di un'evoluzione più grave del COVID-19⁽⁴⁻⁶⁾.

Gli stessi studi che hanno mostrato un rischio aumentato di COVID-19 severo associato agli anti-CD20, hanno concluso anche che i pazienti che hanno ricevuto un trattamento steroideo ad alte dosi nel mese antecedente allo sviluppo di COVID-19, hanno un maggiore rischio di un decorso più sfavorevole della malattia⁽⁴⁻⁷⁾. Nonostante ciò, non sarebbe corretto non trattare farmacologicamente le ricadute di malattia.

Gestione delle terapie in caso di infezione da SARS-CoV-2

I pazienti con SM che contraggono il COVID-19 dovrebbero segnalarsi al proprio Centro di riferimento per concordare come gestire la terapia con le DMTs.

In caso di COVID-19 asintomatico o lieve, i pazienti in trattamento con DMTs iniettabili (interferoni, glatiramer acetato/glatiramoidi), teriflunomide, dimetilfumarato, fingolimod e siponimod, dovrebbero continuare la terapia senza alcuna variazione della posologia. Anche il trattamento con natalizumab potrebbe non essere interrotto; tuttavia, nella pratica clinica comune, è prassi usuale ritardare l'infusione per garantirne l'isolamento fino alla negatività del tampone molecolare. Nel caso si sospenda il trattamento con fingolimod per almeno 15 giorni, bisognerà riprogrammare il monitoraggio cardiologico della prima dose. Per i pazienti in trattamento con ocrelizumab, alemtuzumab e cladribina, invece, la ri-somministrazione del farmaco deve essere posticipata alla negativizzazione del tampone. Per i pazienti con COVID-19 che hanno un alto rischio

di evoluzione negativa, il trattamento con anticorpi monoclonali per il COVID-19 non è controindicato⁽¹⁵⁾.

La gestione a distanza della persona con SM

Fin dall'inizio della pandemia, la telemedicina è emersa come una possibile soluzione per bilanciare la necessità di prevenire l'infezione da SARS-CoV-2 con la necessità di mantenere un adeguato *follow-up* delle persone con SM⁽²³⁻²⁵⁾.

Anche le Raccomandazioni ufficiali rilasciate dalle Società scientifiche consigliano la gestione domiciliare delle eventuali ricadute che dovrebbero essere monitorate attraverso consultazioni telefoniche e/o visite in telemedicina⁽¹⁵⁾.

Indipendentemente dalla pandemia, l'assistenza medica primaria alle persone con SM si articola su due livelli, il primo contatto (diagnosi, avvio della terapia) e la presa in carico (accesso e continuità) assistenziale nel lungo periodo. Il contributo della tecnologia nell'ambito dell'assistenza primaria è chiaramente affermato in "Health 2020", documento di politiche europee sviluppato dall'OMS.

In particolare la telemedicina, inte-

sa come il ricorso alle risorse dell'*information technology* capaci di trasmettere a distanza informazioni di carattere sanitario, offre diversi ambiti di applicazione per connettere la persona nel *network* dell'assistenza sanitaria anche mentre si trova a casa. Diversi studi hanno dimostrato la fattibilità e la convenienza delle teleconsultazioni per le persone con SM. Questi studi hanno anche dimostrato che questa modalità è soddisfacente sia per i pazienti, sia per i medici⁽²⁶⁻²⁸⁾. In particolare, le persone con SM hanno espresso soddisfazione per la comodità delle teleconsultazioni, per la qualità delle cure ricevute e per la somiglianza con le visite in presenza⁽²⁶⁾. Le teleconsultazioni sono anche convenienti dal punto di vista economico, in quanto fanno risparmiare i pazienti direttamente in termini di spese di viaggio e, indirettamente, riducendo al minimo le loro assenze dal lavoro o quelle dei loro familiari⁽²⁶⁾. Le teleconsultazioni possono fornire, infine, informazioni importanti sull'andamento della malattia, grazie al fatto che sono stati sviluppati sistemi che permettono di realizzare valutazioni complete a distanza (Tabella I).

TEMPISTICA DI SOMMINISTRAZIONE	STRUMENTO/SCALA/QUESTIONARIO	FUNZIONE ESPLORATA
Prima dell'appuntamento in telemedicina	PDDS	Disabilità neurologica auto-riportata dal paziente
	MS Impact Scale (MSIS-29) MSIS-29	Questionario che valuta l'entità del recupero dopo una riacutizzazione della malattia
Durante la teleconsultazione	Esame neurologico completo	Disabilità neurologica. Integra la PDDS per il sistema funzionale tronco-encefalico.
	SDMT	Screening rapido delle funzioni cognitive

Tabella I. Strumenti per la valutazione in remoto (telemedicina) dei pazienti con SM suggeriti da Moccia M et al.⁽³²⁾.

Nella valutazione clinica in presenza delle persone con SM, diversi sistemi neurologici sono combinati nell'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), che è lo strumento *standard* per la pratica clinica, gli studi osservazionali e le sperimentazioni cliniche. La possibilità di valutare l'EDSS da remoto è stata esplorata in passato, ma richiederebbe l'uso di alcune strumentazioni di base come una tavola per l'acuità visiva, il diapasone, una punta smussa, un batuffolo di cotone e un tampone imbevuto di alcool⁽²⁹⁾ e un *caregiver* disponibile ad aiutare il neurologo a distanza con l'esame^(9,29). Pertanto, l'esecuzione dell'EDSS in remoto è limitata da importanti problemi organizzativi che ne hanno ridotto l'utilizzo nei primi mesi della pandemia.

Al contrario della classica valutazione neurologica, la raccolta dei cosiddetti

Patient Reported Outcomes (PROs) si adatta meglio ad una raccolta da remoto. Negli anni scorsi è stato sviluppata la PDDS (*Patient Determined Disease Steps*), una scala di disabilità ottenuta direttamente dal paziente, che può essere raccolta anche *on-line*. La PDDS è fortemente correlata con la scala EDSS, specialmente per quanto riguarda i sistemi funzionali visivo, piramidale, cerebellare, sensoriale, intestinale/vescicale e riguardo la capacità di deambulare. La PDDS non valuta correttamente le funzioni del tronco-encefalo e le funzioni cognitive. Una possibilità concreta è quella di richiedere ai pazienti di compilare il PDDS prima dei teleconsulti, l'esame da remoto potrebbe poi concentrarsi specificamente sulla funzione del tronco-encefalo (ad esempio, movimenti oculari, danno del trigemino, perdita dell'udito, disartria e

disfagia). Per quanto riguarda la valutazione delle funzioni cognitive, alcuni test neuropsicologici sono già stati valutati per un uso a distanza⁽³⁰⁾. Tra questi, il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT), che misura l'attenzione e la velocità di elaborazione, è fortemente correlato con la progressione della disabilità ed è stato suggerito come strumento di *screening* per il deterioramento cognitivo nella SM⁽³¹⁾. La versione orale dell'SDMT è già stata validata per l'uso da remoto (ad esempio, *on-line* o durante le acquisizioni di risonanza magnetica funzionale), è idealmente adatta per tutte le lingue⁽³¹⁾ e, quindi, potrebbe essere facilmente utilizzata in tele-neurologia. È stato recentemente suggerito da un gruppo italiano uno schema (Tabella I) di organizzazione di un teleconsulto completo per i pazienti con SM⁽³²⁾.

Bibliografia

- Zhou P, Yang XL, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
- Mares J, Hartung HP. Multiple sclerosis and COVID-19. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020;164(3):217-25.
- Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, et al. Disease modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):217-33.
- 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.
- 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):1079-1088.
- 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.
- Sormani MP, Salvetti M, Labauge P, et al; Musc-19; Covisep study groups. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(8):1738-44.
- Arrambide G, Llana-González MÁ, Costa-Frossard França L, et al. SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis: results of the Spanish Neurology Society Registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5):e1024.
- Moreno-Torres, I, Meca Lallana, V, Costa-Frossard, L, et al. Risk and outcomes of COVID-19 in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2021;00:1-10. doi: 10.1111/ene.14990.
- Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, et al. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:102073.
- Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419837809.

sclerosi Multipla e COVID-19: a che punto siamo?

12. Pantazou V, Pot C, Du Pasquier R, et al. Recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102918.
13. Wiendl H, Carraro M, Comi G, et al. Lymphocyte pharmacodynamics are not associated with autoimmunity or efficacy after alemtuzumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;7(1):e635.
14. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol.* 2017;264(12):2351-74. Erratum in: *J Neurol.* 2017;264(12):2375-7.
15. SIN-AISM-FISM. Raccomandazioni aggiornate sul COVID-19 per le persone con sclerosi multipla (SM). 17 maggio 2021. Available at: <https://www.aism.it/raccomandazioni-aggiornate-sul-covid-19-le-persone-con-sclerosi-multipla-sm>.
16. Iaffaldano P, Lucisano G, Butzkueven H, et al. Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: results from the BMSD network. *Mult Scler.* 2021;27(10):1543-55.
17. Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, et al; Italian MS Register. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211019574.
18. Kappos L. No consensus about consensus? *Neurol Res Pract.* 2021;3(1):46.
19. Saraceno L, Susani EL, Marazzi MR, et al. SARS-CoV-2 infection after alemtuzumab in a multiple sclerosis patient: milder disease symptoms in comparison with coinfecting relatives: a case report and review of the literature. *Neurol Sci.* 2021:1-4.
20. Haham N, Vaknin-Dembinsky A. COVID-19 in Cladribine-treated patient with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2021;359:577690.
21. Seferoğlu M, Ethemoglu Ö, Turan ÖF, Siva A. MS and COVID-19 challenge: asymptomatic COVID-19 infection during treatment with cladribine. *Neurol Sci.* 2021;42(9):3533-5.
22. Jack D, Damian D, Nolting A, Galazka A. COVID-19 in patients with multiple sclerosis treated with cladribine tablets: an update. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102929.
23. Mantovani E, Zucchella C, Bottiroli S, et al. Telemedicine and virtual reality for cognitive rehabilitation: a roadmap for the COVID-19 pandemic. *Front Neurol.* 2020;11:926.
24. Howard IM, Burgess K. Telehealth for amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2021;32(2):239-51.
25. Dalmazane M, Gallou-Guyot M, Compagnat M, et al. Effects on gait and balance of home-based active video game interventions in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102928.
26. Robb JF, Hyland MH, Goodman AD. Comparison of telemedicine versus in-person visits for persons with multiple sclerosis: a randomized crossover study of feasibility, cost, and satisfaction. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101258.
27. D'Haeseleer M, Eelen P, Sadeghi N, et al. Feasibility of real time Internet-based teleconsultation in patients with multiple sclerosis: interventional pilot study. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e18178.
28. Bove R, Garcha P, Bevan CJ, et al. Clinic to in-home telemedicine reduces barriers to care for patients with MS or other neuroimmunologic conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(6):e505.
29. Bove R, Bevan C, Crabtree E, et al. Toward a low-cost, in-home, telemedicine-enabled assessment of disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25(11):1526-34.
30. Wojcik CM, Beier M, Costello K, et al; National MS Society Cognition Work Team. Computerized neuropsychological assessment devices in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2019;25(14):1848-69.
31. Silva PHR, Spedo CT, Barreira AA, Leoni RF. Symbol Digit Modalities Test adaptation for Magnetic Resonance Imaging environment: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:136-43.
32. Moccia M, Lanzillo R, Brescia Morra V, et al; Digital Technologies Web and Social Media Study Group of the Italian Society of Neurology. Assessing disability and relapses in multiple sclerosis on tele-neurology. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1369-71.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

