

Sclerosi multipla e vaccini anti-COVID-19. Normativa, evidenze scientifiche, vaccinazione di conviventi e caregivers

Vincenzo Brescia Morra

Dipartimento di Neuroscienze, Università Federico II, Napoli

Normativa

Le indicazioni ministeriali attualmente vigenti vedono, nell'ambito del piano vaccinale anti-COVID-19 per la fase 2, l'inclusione delle persone con sclerosi multipla (SM) nella categoria 1 a massima priorità (estremamente vulnerabili). In accordo a tali indicazioni tutte le persone con SM, in terapia o meno con farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*), dovrebbero vaccinarsi per ridurre il rischio di COVID-19.

Le persone con SM e disabilità gravi ai sensi dell'art. 3 comma 3 della Legge 104/92, rientrano nella categoria degli estremamente vulnerabili, da vaccinare prioritariamente, non solo in ragione della patologia da cui sono affetti ma anche della loro disabilità. Il diritto di vaccinazione prioritaria si estende anche a chi presta loro assistenza quotidiana (familiari, conviventi e *caregivers*).

Tra i vaccini approvati ad oggi dall'Agenzia Italiana del Farmaco (vaccini a base di RNA messaggero: Pfizer-BioNTech mRNA-BNT162b2 - Comirnaty - e Moderna mRNA-1273 - Spikevax; vaccini a vetto-

re virale: AstraZeneca ChAdOx1-S - Vaxzevria - e Janssen Ad26.CO-V2-S), nessuno risulta controindicato in persone con SM. Tuttavia, in accordo alle Raccomandazioni del Ministero della Salute ⁽¹⁾, nelle categorie di soggetti estremamente vulnerabili a più alto rischio di sviluppare una malattia grave, quali le persone con SM, è previsto l'uso di vaccini a mRNA.

Indicazioni dettagliate circa le tempistiche di somministrazione del vaccino in relazione a fattori specifici della malattia, quali la presenza di ricadute ed il trattamento con DMDs, si ritrovano nelle Raccomandazioni prodotte dalla collaborazione tra la Società Italiana di Neurologia (SIN) e l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Tali Raccomandazioni, continuamente aggiornate in funzione delle evidenze scientifiche in divenire su tale argomento, possono essere riassunte, nella loro versione del 17 maggio 2021 ⁽²⁾, come segue:

A) Farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs) e vaccino:

- per le persone con SM in trattamento con farmaci iniettabili

(interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi), dimetilfumarato, teriflunomide, azatioprina, fingolimod, ozanimod, siponimod, natalizumab e cladribina, la vaccinazione non richiede una modifica della terapia. Va tuttavia tenuto presente che la presenza di leucopenia/linfopenia può ridurre l'effetto protettivo del vaccino;

- per le persone con SM in trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ciclofosfamide, mitoxantrone, è raccomandato un intervallo di almeno 4-6 settimane fra la vaccinazione completata (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;
- in relazione allo stato della pandemia (alto indice RT, alta diffusività) o in caso di SM ad alta attività e rischio di rapido peggioramento, si può considerare la vaccinazione anche se i 3 mesi

Evidenze scientifiche

Poiché allo stato attuale non esiste una terapia specifica efficace in tutti i casi di COVID-19⁽⁴⁾, la vaccinazione contro SARS-CoV-2 rappresenta la strategia più efficace per contrastare la pandemia in atto. Attualmente l'AIFA ha approvato 4 vaccini⁽⁵⁾, tutti in grado di elicitare una risposta immunitaria diretta contro la proteina di superficie *spike*, utilizzata da SARS-CoV-2 per il legame al recettore ACE2 e l'ingresso nelle cellule dell'ospite⁽⁶⁾.

I vaccini diretti contro SARS-CoV-2 attualmente approvati in Europa e negli Stati Uniti sono basati sulla tecnologia dell'mRNA o sull'impiego di vettori virali e quindi appartengono al gruppo nei vaccini a virus non-vivo. Essi rappresentano i primi del loro genere e, pertanto, dati preliminari sui loro effetti nelle persone con SM sono ancora limitati. Tuttavia, anche prima di poter valutare dati *post-marketing* sulla sicurezza dei vaccini autorizzati contro SARS-CoV-2 in persone con SM, va considerato che gli unici vaccini controindicati in questa popolazione sono quelli vivi attenuati, in relazione al potenziale rischio di infezione in corso di trattamento con farmaci modificanti il decorso della malattia. L'utilizzo di vaccini a mRNA ed a vettore virale, così come a DNA, proteine virali e virus inattivati è ritenuto sicuro in persone con SM⁽⁷⁾. Per quanto concerne l'efficacia di tali vaccini in questa popolazione, è tuttavia necessario fare alcune considerazioni.

tenda, salvo diversa indicazione clinica, almeno un mese dal completamento del ciclo vaccinale prima di assumere terapia steroidea ad alte dosi.

D) Progressa infezione da SARS-CoV-2 e vaccino: in accordo con le Raccomandazioni del Ministero della Salute per la popolazione generale, nelle persone con SM che hanno contratto infezione da SARS-CoV-2 decorsa in maniera sintomatica o asintomatica si può considerare la somministrazione di una singola dose di vaccino, purché la vaccinazione venga eseguita ad almeno 3 mesi di distanza dall'infezione e preferibilmente entro 6 mesi dalla stessa. Tale indicazione non è *tout-court* applicabile alle persone in trattamento con ocrelizumab, alemtuzumab, fingolimod, siponimod, ozanimod, ciclofosfamide e mitoxantrone, in quanto l'azione immunosoppressiva di questi farmaci potrebbe condizionare una ridotta protezione dall'infezione da SARS-CoV-2. Si ritiene opportuno, in tal caso, effettuare un test sierologico per la verifica della risposta anticorpale e, in caso di mancata risposta, completare il ciclo vaccinale con la seconda dose.

Anche una volta completato il ciclo vaccinale, va stressata l'importanza di continuare a seguire le norme di distanziamento sociale ed utilizzare i dispositivi di protezione individuale (DPI), come previsto dalla normativa vigente.

di intervallo non sono trascorsi, verificando, dopo circa 3-4 settimane, la risposta anticorpale;

- le persone con SM che iniziano un nuovo trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, cladribina, ciclofosfamide, mitoxantrone, dovrebbero attendere 4-6 settimane tra il termine della vaccinazione e l'inizio della terapia. In aggiunta a questa Raccomandazione SIN/AISM, secondo le indicazioni della *Multiple Sclerosis International Federation - MSIF* - (linee guida del 4 giugno 2021)⁽³⁾, le persone con SM che iniziano un nuovo trattamento con fingolimod, siponimod, ozanimod e ponesimod dovrebbero attendere 2-4 settimane tra il termine della vaccinazione e l'inizio della terapia.

B) Attività di malattia e vaccino: la vaccinazione anti-COVID-19 è sconsigliata in prossimità o in corso di attività di malattia (cioè in presenza di una ricaduta clinica o di nuove lesioni attive alla RM). Prima di sottoporsi alla vaccinazione, è consigliabile che sia trascorso un periodo di stabilità o miglioramento di almeno un mese.

C) Trattamento steroideo e vaccino: prima di sottoporsi alla vaccinazione, è consigliabile che sia trascorso un intervallo di tempo di almeno un mese dalla fine del trattamento steroideo ad alte dosi. È altresì opportuno che chi ha effettuato la vaccinazione at-

Innanzitutto ricordiamo che, a seguito della somministrazione del vaccino, la risposta immunitaria dell'ospite è sostenuta dall'espansione clonale di linfociti B e T in cellule della memoria che, a seguito della ri-esposizione all'antigene virale (contatto con il virus), proliferano in cellule effettrici.

Sebbene non esistano differenze tra la risposta immunitaria elicitata dalle vaccinazioni in persone con SM e controlli sani⁽⁸⁾, l'assunzione di DMDs può influenzare l'efficacia e la sicurezza dei vaccini stessi.

In quest'ottica, mentre farmaci di prima linea (interferone beta, glatiramer acetato, teriflunomide e dimetilfumarato) e natalizumab non dovrebbero esercitare alcun impatto sull'efficacia della vaccinazione, da agenti depletivi (ocrelizumab, rituximab, alemtuzumab e cladribina) e modulatori del recettore per la sfingosina 1-fosfato (fingolimod e siponimod) è attesa un'interferenza con la risposta immunitaria a seguito della vaccinazione.

Volendo quantificare la risposta immunitaria a seguito della somministrazione di vaccini contro SARS-CoV-2, è auspicabile la valutazione di entrambe le componenti, umorale e cellulare, della stessa. Mentre la valutazione della risposta umorale (presenza e quantificazione di anticorpi circolanti) è la tecnica impiegata di *routine* negli studi di valutazione dell'efficacia vaccinale, la contemporanea valutazione della risposta cellulare (proliferazione e secrezione citochinica da parte di

cellule T esposte a *pool* di antigeni virali), seppur metodologicamente più complessa, è necessaria a fornire un quadro completo dell'acquisizione e persistenza di una risposta immunitaria protettiva⁽⁹⁾.

Efficacia

Lezioni dal passato:

sclerosi multipla e vaccini

Diversi studi hanno valutato la risposta immunitaria a seguito della somministrazione di vaccini in persone con SM in trattamento con farmaci modificanti il decorso della malattia. Da tali studi possiamo trarre interessanti informazioni preliminari che ci aiutano ad inquadrare il problema della risposta immunitaria ai vaccini anti-SARS-CoV-2 in corso di trattamento con DMDs. In base a quanto riportato da una recente *expert opinion*⁽¹⁰⁾, possiamo stabilire i seguenti capisaldi:

- gli interferoni, il glatiramer acetato ed il dimetilfumarato non compromettono l'efficacia dei vaccini⁽¹¹⁻¹⁵⁾;
- sebbene il titolo anticorpale sviluppato a seguito della vaccinazione anti-influenzale ed anti-rabbica in corso di trattamento con teriflunomide sia inferiore rispetto a quello sviluppato da soggetti sani, tale riduzione non compromette il raggiungimento di livelli anticorpali sieroprotettivi^(16,17);
- per quanto riguarda i modulatori del recettore sfingosina 1-fosfato, uno studio multicentrico randomizzato e controllato, teso a valutare la risposta al vaccino anti-influenzale ed al richiamo con-

tro il tossoide tetanico in pazienti in trattamento con fingolimod, ha mostrato che sebbene molti pazienti sviluppassero una valida risposta immunitaria, la proporzione di pazienti che raggiungeva titoli sieroprotettivi risultava minore rispetto al gruppo di controllo⁽¹⁸⁾. La ridotta risposta al vaccino anti-influenzale in corso di trattamento con fingolimod è stata ulteriormente confermata da un secondo studio prospettico⁽¹³⁾. Risultati simili si osservano in corso di trattamento con siponimod⁽¹⁹⁾;

- rispetto al natalizumab, è stata descritta una risposta immunitaria al vaccino contro difterite e tetano simile nei soggetti in trattamento rispetto ai controlli sani⁽²⁰⁾, mentre due studi tesi a valutare la risposta al vaccino anti-H1N1 e anti-influenzale stagionale, hanno riportato un'inadeguata risposta al vaccino in alcuni pazienti^(12,13);
- l'unico studio, condotto su un campione limitato, che ha valutato l'effetto dell'alemtuzumab su tre vaccini (vaccino trivalente contro difterite, tetano e poliomelite; vaccino coniugato anti-*Haemophilus influenzae* di tipo B e meningococco di tipo C; vaccino polisaccaridico anti-pneumococcico), ha riportato risposte immunitarie conservate, ma attenuate, per vaccinazioni eseguite entro 6 mesi dall'ultima infusione del farmaco⁽²¹⁾. Alla luce dei pochi dati disponibili, si raccomanda di completare le vaccinazioni almeno 6 settimane prima dell'inizio del trattamento con alemtuzumab.

Se il trattamento con alemtuzumab è già in corso, è ragionevole attendere 3-6 mesi dall'ultima dose. Tale intervallo rappresenta il tempo necessario affinché i linfociti B ritornino ai livelli basali dopo la deplezione indotta dal farmaco. Va comunque considerato che di solito sono necessari 12 mesi perché i linfociti B esibiscano un fenotipo maturo e che la deplezione dei linfociti T è molto più persistente (circa 30 mesi per le cellule CD8+ e 60 mesi per le cellule CD4+)⁽²²⁾;

- lo studio VELOCE ha valutato la risposta immunitaria a diversi vaccini in corso di trattamento con ocrelizumab dimostrando la presenza, seppur attenuata, di una risposta umorale a vaccini inattivati⁽²³⁾. Poiché alcuni pazienti potrebbero non sviluppare una risposta immunitaria efficace in corso di deplezione linfocitaria B, si raccomanda di posticipare l'inizio della terapia con ocrelizumab a 6 settimane dopo la vaccinazione. Per quanto riguarda i trattamenti già in corso, è ragionevole somministrare il vaccino almeno 3 mesi dopo l'ultima infusione;

- in corso di trattamento con cladribina una risposta anticorpale adeguata è stata riportata sia a seguito di vaccinazione anti-influenzale stagionale che di vaccinazione contro il virus varicella-zoster (VZV)^(24,25). In particolare, lo studio CLOCK-MS (*CLadribine tablets: collaborative study to evaluate impact On Central nervous system biomarkers in MS*) - studio di fase IV, open-la-

bel, randomizzato, multicentrico - ha dimostrato l'incremento del titolo anticorpale 4 settimane dopo la somministrazione del vaccino anti-influenzale in pazienti trattati con cladribina⁽²⁴⁾. Lo studio MAGNIFY-MS ha fornito dati circa il raggiungimento di un titolo anticorpale adeguato in risposta al vaccino anti-influenzale in rapporto alla tempistica di somministrazione del vaccino rispetto a quella di cladribina. La siero-protezione è stata raggiunta in individui vaccinati precocemente (dal mese 1,5 al mese 6 del primo anno e dal mese 1 al mese 4,5 del secondo anno di trattamento) o tardivamente (dal mese 8,5 al mese 10,5 del primo anno di trattamento)⁽²⁵⁾. Tale siero-protezione era conservata, indipendentemente dalla conta linfocitaria totale⁽²⁵⁾. Questi dati sono particolarmente interessanti se si considera il complesso meccanismo d'azione di cladribina, che determina una rapida deplezione dei linfociti T e B circolanti, con un *na-dir* medio osservabile a 13-24 settimane⁽²⁶⁾.

In conclusione, alcuni farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs), in funzione del loro meccanismo d'azione, sono in grado di influenzare l'efficacia dei vaccini.

Lezioni dalla risposta immunitaria in corso di infezione: sclerosi multipla e SARS-CoV-2

Finora (agosto 2021), tre studi hanno valutato la risposta immunitaria,

in termini di titolo anticorpale, all'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti con SM⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Lo studio di Bigaut *et al.*⁽²⁷⁾ ha confrontato la risposta umorale a seguito di infezione da SARS-CoV-2 in 61 pazienti con SM in trattamento con diversi DMDs. La risposta umorale dopo COVID-19 (valutata attraverso l'indice IgG) è risultata inferiore nei pazienti in trattamento con fingolimod o anticorpi monoclonali anti-CD20 rispetto ai pazienti non trattati, in trattamento con interferone β -1a e glatiramer acetato o in trattamento con altri farmaci modificanti il decorso della malattia.

Nello studio di Drulovic *et al.*⁽²⁸⁾, la risposta umorale è stata valutata (attraverso sierologia ELISA per IgG contro la proteina *spike* del SARS-CoV-2) in 7 pazienti trattati con cladribina che avevano sviluppato COVID-19 e non erano stati successivamente vaccinati, rivelando la presenza di IgG in un intervallo temporale compreso tra 2 e 5,5 mesi dalla risoluzione dei sintomi.

Infine, nello studio di Sormani *et al.*⁽²⁹⁾, basato sui dati di Centri italiani, turchi e brasiliani, raccolti tramite la piattaforma MuSC-19, è stata valutata la siero-prevalenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 in funzione del trattamento modificante il decorso della malattia, in 423 pazienti che avevano effettuato un test sierologico a seguito della risoluzione del COVID-19. In particolare, lo studio ha stimato l'associazione tra la positività del test sierologico ed il tempo intercorso

dall'infezione, l'età, il sesso, il livello di disabilità, le comorbidità e l'esposizione ai DMDs. Dei 423 pazienti analizzati, 325 (76,8%) risultavano avere un test sierologico positivo durante il periodo di *follow-up*. Tra tutti i fattori valutati, il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 risultava associato ad una ridotta probabilità di sviluppare anticorpi dopo COVID-19.

In conclusione, da questi studi emerge come le persone con SM siano in grado di sviluppare una risposta umorale contro SARS-CoV-2, sebbene questa possa risultare attenuata in pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti-CD20 e/o fingolimod, fornendo un dato rassicurante rispetto alla possibilità di raggiungere un'immunizzazione adeguata a seguito della vaccinazione in persone con SM in trattamento con farmaci modificanti il decorso della malattia.

Post-marketing experience: risposta immunitaria a seguito di vaccinazione anti-SARS-CoV-2

I dati relativi alla risposta immunitaria a seguito di vaccinazione anti-SARS-CoV-2 sono in continua crescita. Al primostudio israeliano⁽³⁰⁾, risalente ad aprile 2021, si sono associati *report* di gruppi francesi, italiani e serbi^(28,31,32).

Nel primo lavoro, di Achiron *et al.*⁽³⁰⁾, veniva valutata la risposta umorale (tramite sierologia per anticorpi diretti contro la proteina *spike*) ai vaccini a mRNA anti-SARS-CoV-2, ad

un mese dal completamento del ciclo vaccinale, in 125 persone con SM in trattamento con DMDs ad elevata efficacia (fingolimod, cladribina, ocrelizumab). Mentre il trattamento con cladribina non influenzava la risposta umorale protettiva indotta dal vaccino anti-SARS-CoV-2, solo il 22,7% delle persone con SM in trattamento con ocrelizumab sviluppava un titolo IgG protettivo, indipendentemente dalla conta linfocitaria assoluta, e la maggior parte delle persone con SM in trattamento con fingolimod presentava una conta linfocitaria molto bassa e non sviluppava anticorpi anti-SARS-CoV-2.

Un secondo lavoro, condotto su 28 persone con SM seguite presso il Centro SM di Strasburgo, ha riportato una ridotta risposta anticorpale in pazienti in trattamento con fingolimod ed anticorpi monoclonali anti-CD20 a seguito di vaccinazione con vaccini a mRNA anti-SARS-CoV-2 rispetto alle persone con SM non in trattamento o in trattamento con altri DMDs⁽³¹⁾, un dato che rispecchia quanto osservato a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2⁽²⁷⁾.

Dati simili a quelli riportati per lo stato sierologico a seguito di infezione da SARS-CoV-2 si ritrovano anche per quanto riguarda cladribina che, assieme ad alemtuzumab, non sembra influenzare lo sviluppo di una risposta umorale a seguito di vaccinazione con vaccini ad mRNA e, in misura inferiore, con vaccini a virus inattivato⁽²⁸⁾.

Più recentemente, uno studio retrospettivo condotto su 32 persone

con SM seguite presso il Centro SM dell'Ospedale San Raffaele di Milano ha esplorato la risposta sierologica contro SARS-CoV-2 in soggetti in trattamento con fingolimod ($n=16$) o ocrelizumab ($n=16$)⁽³²⁾. Gli Autori riportano il riscontro di una sierologia positiva nel 62,5% dei soggetti in trattamento con fingolimod e nel 37,5% dei soggetti in trattamento con ocrelizumab. La risposta sierologica risultava, quindi, altamente variabile ed indipendente da conta linfocitaria, durata del trattamento con DMDs, intervallo temporale tra la vaccinazione e l'ultima somministrazione del farmaco.

In conclusione, dati recenti, seppur limitati e da confermare con ulteriori studi, suggeriscono che la risposta anticorpale del vaccino anti-COVID-19 possa essere limitata nei pazienti in trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 e fingolimod. Queste evidenze non sono sufficientemente forti da supportare l'interruzione della terapia con anti-CD20 e fingolimod allo scopo di favorire la risposta umorale al vaccino, innanzitutto per il significativo rischio di riattivazione della SM (ricadute cliniche e/o attività alla RM) cui il paziente andrebbe incontro alla sospensione di una terapia di secondo livello, ed in seconda istanza perché *report* preliminari in altre condizioni cliniche caratterizzate da immunodeficienza suggeriscono che una valida risposta immunitaria cellulare possa svilupparsi a seguito di vaccinazione anche in mancanza di una parallela risposta umorale⁽³³⁾.

Sicurezza

I vaccini inattivati sono generalmente sicuri nelle persone con SM e la maggior parte dei dati a supporto di questa affermazione derivano da precedenti esperienze con i vaccini anti-influenzali⁽³⁴⁾. Anche se non abbiamo ancora a disposizione dati da *trials* clinici, la somministrazione di vaccini anti-SARS-CoV-2 a mRNA e a vettore virale in persone con SM non ha causato specifici problemi di sicurezza^(7,35).

In particolare, uno studio israeliano che ha analizzato, tra il 20 dicembre 2020 ed il 25 gennaio 2021, 555 persone con SM dopo la prima dose di vaccino BNT162b2 (mRNA) e 435 persone con SM dopo la seconda dose dello stesso vaccino, non ha rilevato un rischio aumentato di ricaduta (*follow-up* medio di 20 giorni dopo la prima dose e di 38 giorni dopo la seconda dose) nei vaccinati rispetto ai non vaccinati⁽³⁵⁾. Il tasso di ricadute risultava essere simile nei due gruppi (2,1% dopo la prima dose e 1,6% dopo la seconda dose). Questi dati suggeriscono che non vi sia un aumentato rischio di ricadute cliniche nei mesi successivi alla vaccinazione.

D'altro canto studi retrospettivi, tesi ad esplorare l'impatto dell'infezione naturale sul rischio di ricadute in piccole coorti di pazienti, hanno riportato risultati contrastanti^(36,37). Più recentemente, è stato suggerito che l'apparente aumento del tasso di ri-

cadute in persone con SM durante la pandemia possa essere legato a modifiche del trattamento in corso, più che ad un effetto diretto dell'infezione da SARS-CoV-2⁽³⁸⁾.

Un altro studio israeliano, condotto a mezzo di un questionario sottoposto a 239 persone con SM vaccinate con BNT162b2, ha evidenziato come effetti collaterali lievi, ad insorgenza entro le 24 ore dalla somministrazione del vaccino e risoluzione entro 3 giorni, si verificassero nel 56,9% dei casi⁽³⁹⁾. Il 15,1% dei soggetti riferiva una ri-esacerbazione della sintomatologia neurologica, prevalentemente sensitiva.

Risultati simili ha fornito un questionario somministrato a persone con SM seguite presso il Centro SM del *Barts Health NHS*, teso a valutare la sicurezza del vaccino AstraZeneca⁽⁴⁰⁾. Dei 33 soggetti arruolati, il 94% ha riportato, a seguito della somministrazione della prima dose, sintomi lievi simili a quelli descritti nella popolazione generale quali dolenzia al braccio (70%), sintomi simil-influenzali (64%), febbre (21%), fatica (27%) e cefalea (21%). Nei 2/3 dei soggetti i sintomi persistevano per 48 ore.

In conclusione, per quanto oggi noto, gli effetti collaterali dei vaccini anti-SARS-CoV-2 sono generalmente blandi e si risolvono, nella maggior parte dei casi, entro 1-2 giorni. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da dolore nel sito di

iniezione, cefalea ed astenia; raramente si presenta una leggera forma febbrile, che può comportare una transitoria accentuazione dei disturbi neurologici^(35,39,40).

I dati attualmente disponibili mostrano che le vaccinazioni non esacerbano la SM, non causano ricadute e non influenzano l'efficacia dei DMDs. I vaccini inattivati sono sicuri in tutte le persone con SM, indipendentemente dalla terapia modificante il decorso della malattia in atto. Sebbene, come abbiamo visto, alcuni DMDs possano influenzare l'efficacia dei vaccini anti-COVID-19, la sospensione o la modifica del regime di trattamento non è indicata, in considerazione del fatto che il rischio di riattivazione della SM e di progressione della malattia supera il potenziale beneficio⁽⁴¹⁾ e che l'acquisizione di una risposta immunitaria attenuata è comunque da preferire all'assenza di copertura.

Vaccinazione di conviventi e caregivers

In accordo con quanto indicato dalle Raccomandazioni congiunte SIN/AISM⁽²⁾, la vaccinazione anti-COVID-19 è fortemente consigliata ai *caregivers* e ai familiari di persone con SM, in modo da ridurre ulteriormente il rischio di contagio intra-familiare, considerato che, nelle persone con SM in trattamento con DMDs, l'effetto del vaccino potrebbe essere ridotto e/o meno duraturo.

Bibliografia

- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Ufficiale n. 32 – 24-3-2021. Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19 del Ministero della Salute. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&data-gu=24/03/2021&redaz=21A01802& artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=002>.
- 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#vaccinazioni.
- MS International Federation. MS, the coronavirus and vaccines – updated global advice. Available at: <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/>.
- Wang Y, Zhang D, Du, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
- Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA). Vaccini COVID-19. Available at: <https://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19>.
- Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-20.
- Kelly H, Sokola B, Abboud H. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2021; 356:577599.
- Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Franco-phonie de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:173-88.
- Wooopen C, Schleußner K, Akgün K, Ziemssen T. Approach to SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:701752.
- Centonze D, Rocca MA, Gasperini C. Disease-modifying therapies and SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: an expert consensus. *J Neurol*. 2021:1-8.
- Mehling M, Fritz S, Hafner P, et al. Preserved antigen-specific immune response in patients with multiple sclerosis responding to IFN β -therapy. *PLoS One*. 2013;8(11):e78532.
- Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, et al. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler*. 2014; 20(8):1074-80.
- Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol*. 2018; 25(3):527-34.
- Metze C, Winkelmann A, Loebermann M, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(2):245-54.
- von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;5(1):e409.
- Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2013; 81(6):552-8.
- Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(2):e70.
- Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84(9):872-9.
- Ufer M, Shakeri-Nejad K, Gardin A, et al. Impact of siponimod on vaccination response in a randomized, placebo-controlled study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4(6):e398.
- Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;341(1-2):22-7.
- McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(10):872-6.
- Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of "immune reconstitution therapy" in multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2020;19(4):102492.
- Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology*. 2020;95(14):e1999-e2008.
- Wu GF, Boschert U, Hayward B, et al. Evaluating the impact of cladribine tablets on the development of antibody the impact of cladribine tablets on the development of antibody titers: interim results from the CLOCK-MS influenza vaccine MS influenza vaccine substudy. *ACTRIMS 2021 Virtual Congress | February 25-27, 2021*.
- Roy S, Boschert U. Analysis of influenza and Varicella Zoster Virus vaccine antibody titers in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *ACTRIMS 2021 Virtual Congress | February 25-27, 2021*.
- Stuve O, Soelberg Soerensen P, et al. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12: 1756286419854986.
- Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, et al. Impact of disease-modifying treatments of multiple sclerosis on anti-SARS-CoV-2 antibodies: an observational study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(5): e1055.
- Drulovic J, Ivanovic J, Martinovic V, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 and COVID-19 vaccines in patients with multiple sclerosis treated with immune reconstitution therapies. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 54:103150.
- Sormani MP, Schiavetti I, Landi D, et al. SARS-CoV-2 serology after COVID-19 in multiple sclerosis: an international cohort study. *Mult Scler*. 2021;13524585211035318.
- 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.
- Bigaut K, Kremer L, Fleury M, et al. Impact of disease-modifying treatments on humoral response after COVID-19 vaccination: a mirror of the response after SARS-CoV-2 infection. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;S0035-3787(21)00569-5.
- 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.
- Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis*. 2021;annrheumdis-2021-220408.
- Moiola L, Barcella V, Benatti S, et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: a Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2021;27(3):331-46.

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

35. 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.
36. Barzegar M, Vaheb S, Mirmosayyeb O, et al. Can coronavirus disease 2019 (COVID-19) trigger exacerbation of multiple sclerosis? A retrospective study. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52:102947.
37. Etemadifar M, Sedaghat N, Aghababaei A, et al. COVID-19 and the risk of relapse in multiple sclerosis patients: a fight with no bystander effect? *Mult Scler Relat Disord.* 2021;51:102915.
38. Zhang Y, Yin H, Xu Y, et al. The epidemiology of COVID-19 and MS-related characteristics in a National sample of people with MS in China. *Front Neurol.* 2021;12:682729.
39. Lotan I, Wilf-Yarkoni A, Friedman Y, et al. Safety of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in multiple sclerosis (MS): early experience from a tertiary MS center in Israel. *Eur J Neurol.* 2021 Jul 21. doi: 10.1111/ene.15028.
40. Allen-Philbey K, Stennett A, Begum T, et al. Experience with the COVID-19 Astra-Zeneca vaccination in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;52:103028.
41. Korsukewitz C, Reddel SW, Bar-Or A, et al. Neurological immunotherapy in the era of COVID-19 – looking for consensus in the literature. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:493-505.

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

