



## Il trattamento della SM nell'era Covid: dai dati scientifici alla pratica clinica

### Description

Pasquale Palumbo<sup>1</sup>, Anna Repice<sup>2</sup>, Maria Letizia Bartolozzi<sup>3</sup>, Emilio Portaccio<sup>4</sup>, Mario Falcini<sup>1</sup>, Alessandro Farsi<sup>1</sup>, Elisa Gualdani<sup>5</sup>, Paolo Francesconi<sup>5</sup>

1 Nuovo Ospedale di Prato – Santo Stefano, Prato

2 AOU Careggi, Firenze

3 Ospedale San Giuseppe, Empoli (FI)

4 Università degli Studi di Firenze

5 Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Firenze

### Abstract

La pandemia da COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti per il sistema sanitario di tutti i paesi del mondo, ed un ostacolo per il corretto trattamento di malattie croniche come la sclerosi multipla (SM), per le quali è fondamentale un continuo accesso agli ospedali e altri servizi sanitari per le visite, il monitoraggio con esami di laboratorio e strumentali e la somministrazione di alcune terapie. L'impatto della pandemia sulla gestione dei pazienti con SM è stato analizzato da numerosi studi nazionali ed internazionali, documentando un consistente rischio di *undertreatment* della malattia. Nel novembre 2021 è stato costituito un gruppo di studio SNO-SIN Regione Toscana composto dai Neurologi Toscani esperti nel trattamento della SM, con il coinvolgimento dell'Agenzia Regionale di Sanità Toscana, per valutare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità dell'assistenza ai pazienti toscani con SM. Nel complesso i dati raccolti suggeriscono che, dopo "l'esperienza" della prima ondata, il Sistema Sanitario Regionale Toscano è stato in grado di mantenere un buon livello di assistenza ai pazienti con SM. Non sono infatti emerse significative variazioni dei protocolli di trattamento per la SM durante la pandemia. Le scelte terapeutiche e delle vaccinazioni non sono state condizionate dai rischi legati al COVID-19, indice di elevata qualità del trattamento.

*Parole chiave:* sclerosi multipla, COVID-19, vaccinazione

### Introduzione

La pandemia da COVID-19 rappresenta una sfida senza precedenti per il sistema sanitario di tutti i paesi del mondo, sia per la necessità di contrastare la diffusione del virus e fornire le migliori cure disponibili ai pazienti affetti dal SARS-CoV-2, sia per la necessità di mantenere uno standard di cura accettabile per il trattamento delle altre patologie. In particolare, i pazienti affetti da malattie croniche come la sclerosi multipla (SM) richiedono un continuo accesso agli ospedali e altri

servizi sanitari per le visite di controllo, il monitoraggio con esami di laboratorio e strumentali, quali la risonanza magnetica (RM), la somministrazione delle terapie infusive, la gestione delle riacutizzazioni di malattia, la partecipazione ai trattamenti riabilitativi. Inoltre, l'infezione da SARS-CoV-2 può peggiorare sintomi neurologici preesistenti in circa il 20% dei pazienti con SM (Parrotta, 2020) e le stesse terapie immunosuppressive per la SM possono rappresentare un fattore di rischio di aggravamento del COVID-19.

L'impatto della pandemia sulla gestione dei pazienti con SM nel mondo è stato analizzato da numerosi studi internazionali. Per esempio, considerando il punto di vista del neurologo, lo studio coordinato dall'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis e che ha coinvolto 360 neurologi provenienti da 52 paesi, prevalentemente europei, ha documentato come, durante la prima fase della pandemia, l'accesso dei pazienti ai Centri SM per le visite di controllo, per il trattamento delle ricadute e per l'esecuzione degli esami di controllo, sia stato drasticamente limitato, con una conseguente riduzione della qualità dell'assistenza al malato, con un consistente rischio di *undertreatment* della SM. Tali difficoltà sono state superate solo parzialmente da un maggiore utilizzo della telemedicina. (Portaccio, 2020). Numerosi registri nazionali e internazionali hanno raccolto informazioni sul decorso del COVID-19 nei pazienti con SM rispetto alla popolazione generale e in relazione ai trattamenti con DMD al momento dell'infezione. Di maggiore rilevanza sono i risultati ottenuti dal registro francese (Louapre, 2020), dal registro italiano (Sormani MP, 2021), dal registro nordamericano (Salter, 2021) e dal MS Global Data Sharing Initiative (Simpson-Yap, 2021), che ha raccolto i dati da 12 registri in 28 paesi del mondo. Nell'insieme, gli studi sopraccitati dimostrano che, come osservato nella popolazione generale, il decorso del COVID-19 nei pazienti con SM è più grave nei soggetti più anziani, di sesso maschile, con comorbidità cardiovascolari e obesità. Il decorso dell'infezione è inoltre aggravato in presenza di maggiori livelli di disabilità e decorso progressivo della SM. In presenza di questi fattori di rischio, la mortalità da COVID-19 è risultata essere maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione generale (Sormani, 2021). Per quanto riguarda l'impatto delle terapie, il decorso del COVID-19 non è influenzato dalla maggior parte dei DMD. In particolare, l'uso dei farmaci di moderata efficacia (interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato) e di quasi tutti i farmaci ad elevata efficacia (natalizumab, cladribina, modulatori della sfingosina-1 fosfato, alemtuzumab) non ha modificato negativamente l'andamento dell'infezione. Per gli interferoni inoltre, è stato suggerito un possibile effetto protettivo nei confronti del SARS-CoV-2. Solo con gli anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab e ocrelizumab), è stato descritto un aumento di circa 2 volte del rischio di ospedalizzazione e ricovero in terapia intensiva con ventilazione invasiva per COVID-19. Tali risultati sono comunque verosimilmente condizionati anche dalla maggiore disabilità dei pazienti con SM che ricevono tali terapie. Un altro elemento da tenere in considerazione nella valutazione del rischio infettivo di questi trattamenti è il rischio di sviluppare una riduzione dei livelli di immunoglobuline. Anche l'uso degli steroidi ad alto dosaggio ev 1-2 mesi prima dell'infezione da SARS-CoV-2 è stato associato ad un peggior *outcome* del COVID-19.

## Vaccinazione COVID-19 e SM

Negli ultimi anni con l'avvento delle terapie ad alta efficacia immunosoppressive, le vaccinazioni sono diventate invece strumento indispensabile per la riduzione del rischio di complicanze infettive per cui la valutazione dello stato vaccinale e il completamento delle vaccinazioni viene eseguito precocemente, talvolta fin dalla diagnosi di SM, in modo da essere pronti ad utilizzare, se necessario, farmaci immunosoppressori (Riva, 2020).

In corso di pandemia COVID19, i pazienti affetti da SM hanno avuto accesso prioritario ai vaccini mRNA in quanto popolazione immunologicamente fragile a causa della malattia di base e della terapia con DMT in corso. I primi studi sugli effetti della vaccinazione anti COVID hanno riscontrato lo stesso profilo di sicurezza dei soggetti sani per quanto riguarda le reazioni locali e sistemiche all'iniezione, senza evidenziare aumento del rischio di ricadute di malattia (Achiron, 2021, Di Filippo, 2021).

Per quanto riguarda la risposta anticorpale al vaccino anti Covid19 in pazienti SM, numerosi studi hanno dimostrato che una risposta positiva è stata raggiunta nell'83-89% dei casi totali. La risposta vaccinale si riduce nei pazienti in terapia con farmaci immunosoppressivi, in particolare anti-CD20 e fingolimod, con percentuali di risposta del 4-60%. In questi pazienti, il titolo anticorpale era correlato con la durata del trattamento, con l'età al momento della vaccinazione e con la conta linfocitaria e i livelli di immunoglobuline al momento della vaccinazione (Sormani, 2021, Achiron, 2021 Mariottini, 2022, Bellinvia, 2022).

E' bene comunque sottolineare che il test anticorpale non è raccomandato per valutare l'immunità al SARS-CoV-2 dopo la vaccinazione, né per stabilire la necessità della dose di richiamo, perché non sono stati ancora stabiliti i correlati sierologici di protezione e per di più non valuta la risposta immunitaria cellulare, altrettanto importante della protezione vaccino-mediata, generata anche in pazienti in terapia immunosoppressiva con antiCD20 (Achiron 2021, Apostolidis 2021).

Per quanto riguarda la gravidanza, i dati sulla sicurezza dei vaccini antiCOVID sono ancora limitati ma al momento non sussistono controindicazioni alla vaccinazione della donna con SM in gravidanza, così come negli adolescenti con SM.

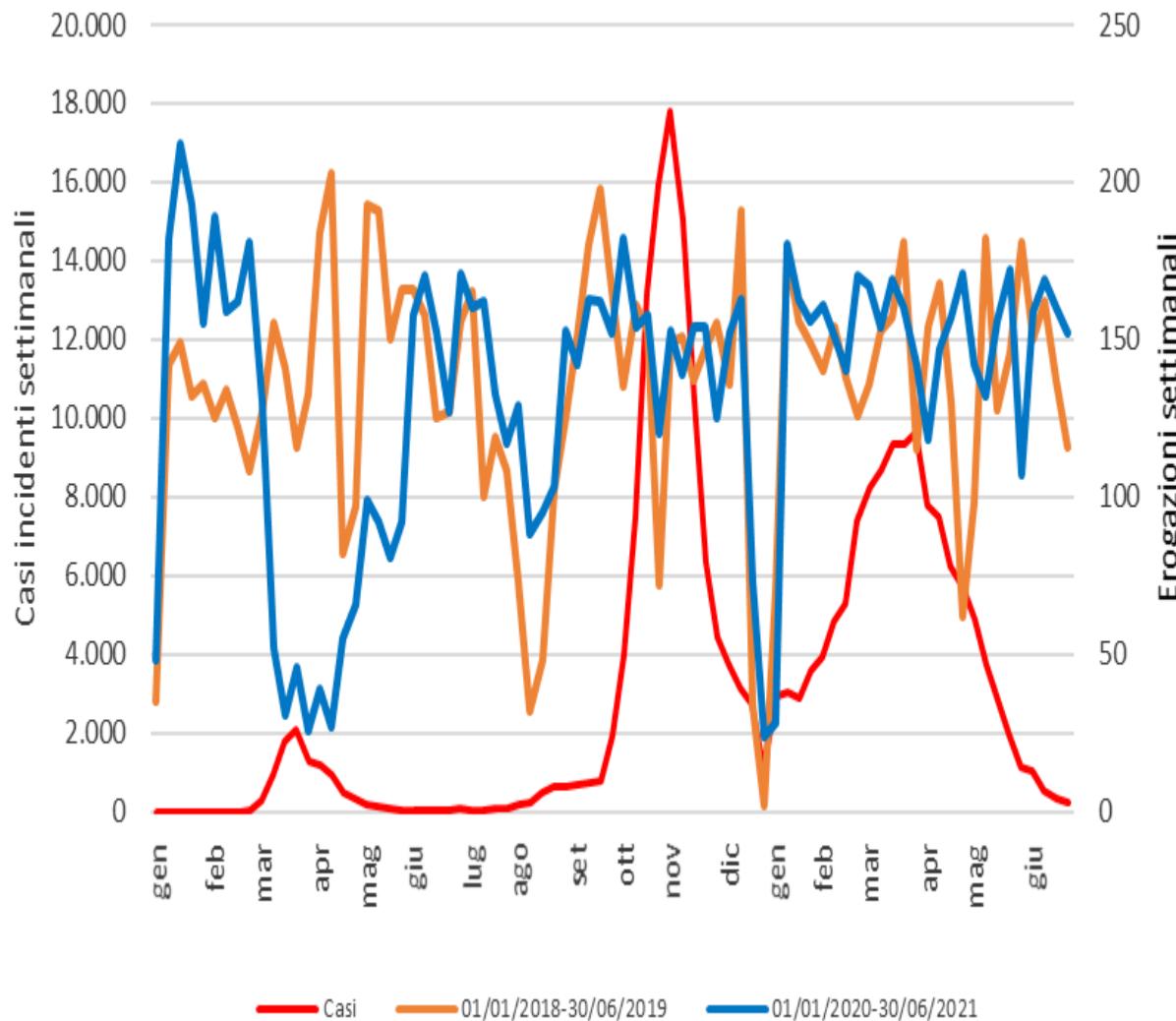
### **Impatto della pandemia sulla gestione dei pazienti con SM nella Regione Toscana**

Per valutare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla gestione dei pazienti con SM nella Regione Toscana, nel novembre 2021 è stato costituito un gruppo di studio SNO-SIN Regione Toscana composto dai Neurologi Toscani esperti nel trattamento della SM. E' stata inoltre coinvolta l'Agenzia Regionale di Sanità (ARS) Toscana per valutare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità dell'assistenza ai pazienti con SM in termini di prestazioni diagnostiche e terapeutiche (visite neurologiche, risonanze magnetiche), nuove diagnosi di SM, prestazioni sanitarie in regime di ricovero ordinario per acuti e in regime di ricovero Day Hospital (DH) e di erogazione dei farmaci disease modifying (DMT).

ARS Toscana ha pertanto effettuato un confronto di questi indicatori nel periodo pre-pandemico, con il periodo COVID-19. Il confronto è stato effettuato sia su un periodo di 12 mesi (1/1/2018-31/12/2018 versus 1/1/2020-31/12/2020) che su un periodo di 18 mesi (1/1/2018 – 30/6/2019 versus 1/1/2020 versus 30/6/2021). Gli indicatori sono stati misurati in tutti i pazienti registrati al primo gennaio dell'anno in esame con esenzione per SM.

Per quanto riguarda le visite neurologiche, nel corso del 2020 si sono ridotte del 4.9% (337 visite in meno – 6606 vs 6943) con massima riduzione nei mesi del lock down (marzo-aprile-maggio) e una successiva ripresa nel secondo semestre sui livelli del 2018 (Fig. 1).

**Fig. 1 Visite specialistiche neurologiche per la sclerosi multipla nel periodo pre-pandemico e nel periodo COVID-19**



Tale andamento è sostanzialmente omogeneo in tutte le ASL della Regione Toscana. La necessità di ridurre la presenza delle persone in ambito ospedaliero durante la pandemia ha permesso di incrementare il numero di televisite neurologiche; infatti, considerando insieme visite + televisite è stato osservato un incremento del 2.02% delle prestazioni (+ 219 visite) nei 18 mesi a partire dal 1.1.2020 e fino al 30.6.2021

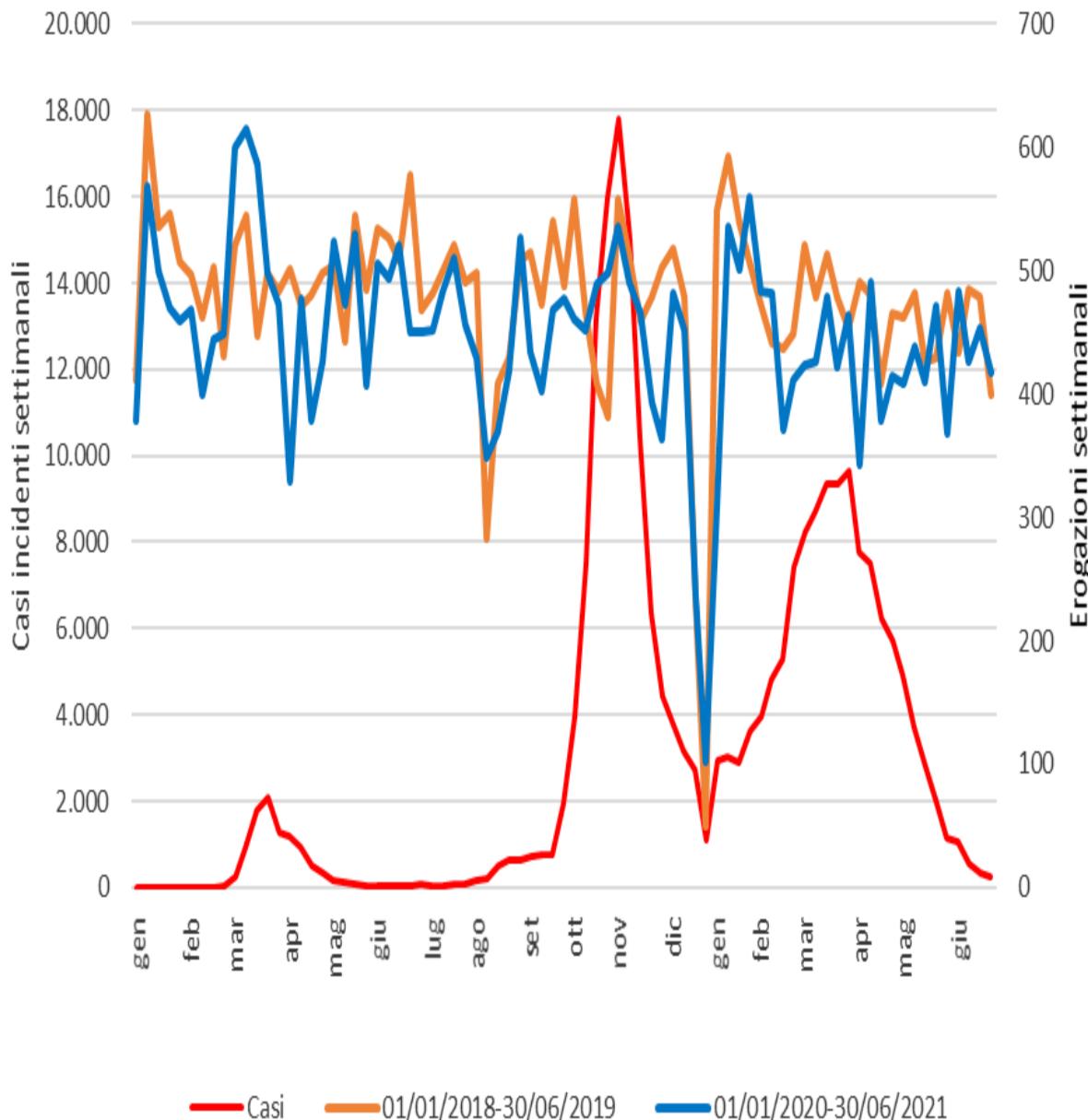
Per quanto riguarda le risonanze magnetiche abbiamo a disposizione solo i dati del periodo di 18 mesi gennaio 2020-giugno 2021 in cui si osserva una attesa riduzione del numero di RMN eseguite – 393 pari a -3.74% (10497 vs 10890 del periodo gennaio 2019-giugno 2019). Anche in questo caso la riduzione è stata massima nel periodo del lock-down con un successivo recupero fino alla fine del 2020. Nel primo semestre del 2021 si osserva un calo di prestazioni in occasione del periodo di maggiori contagi (marzo) con successiva ripresa da aprile in poi.

Per quanto riguarda i ricoveri per acuti in regime di degenza ordinaria, in entrambi i casi è stato osservato un decremento significativo delle prestazioni (-24.8% e -32.4% rispettivamente). La riduzione è stata leggermente più accentuata in occasione della prima ondata pandemica (periodo marzo-maggio 2020), ma è rimasta sostanzialmente costante durante tutta l'osservazione, sempre con calo delle prestazioni lievemente maggiore in occasione delle ondate successive (ottobre-dicembre 2020 e febbraio-maggio 2021). Un comportamento analogo è stato documentato per quanto riguarda i ricoveri in regime di DH. In entrambi i periodi di osservazione è stato registrato un decremento significativo delle prestazioni (-23.8% sui 12 mesi e -39.3% sui 18 mesi); in questo caso però la riduzione è stata marcatamente più accentuata durante la prima ondata, mentre è stata più contenuta nei mesi successivi.

Per quanto riguarda l'analisi del numero di esenzioni rilasciate (espressione di quante nuove diagnosi sono state fatte) osserviamo un leggero calo nei primi mesi del 2020, con una risalita negli ultimi mesi del 2020 e i primi 6 mesi del 2021.

Per quanto riguarda l'analisi delle prescrizioni dei DMT, sono state misurate le prescrizioni nell'arco di 18 mesi (1/1/2018 – 30/6/2019 versus 1/1/2020 versus 30/6/2021) dei seguenti farmaci: interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, natalizumab, fingolimod, rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab, cladribina, azatioprina, ciclofosfamide). È stata osservata una lieve deflessione (-5.9%), sostanzialmente costante durante l'intero periodo di osservazione (Fig. 2).

**Fig. 2 Prescrizioni delle terapie *disease-modifying* per la sclerosi multipla nel periodo pre-pandemico e nel periodo COVID-19**



Focalizzando l'analisi sugli anti-CD20, la somministrazione complessiva regionale del rituximab ha registrato un incremento delle prescrizioni del 45%, con una riduzione nelle somministrazioni nei mesi di marzo-aprile di entrambi gli anni 2020 e 2021 che sono i periodi di maggiore diffusione dell'infezione. L'ocrelizumab è invece disponibile nella Regione Toscana solo da aprile 2019; pertanto non è stato possibile fare un confronto con il periodo precedente (sono state registrate 591 erogazioni nella fase post-pandemica e solo 21 nel periodo precedente).

Nel complesso questi dati suggeriscono che, dopo "l'esperienza" della prima ondata, il Sistema Sanitario Regionale Toscano è stato in grado di mantenere un buon livello di assistenza ai pazienti con SM. Soltanto la riduzione dei ricoveri per acuti in regime di degenza ordinaria sembra essere stata compensata solo in parte, dato in linea con l'importante pressione sulle strutture ospedaliere per acuti determinata dalla pandemia in tutto il mondo. D'altra parte, è importante sottolineare come sia possibile mantenere un elevato standard di cura della SM con prestazioni in regime Ambulatoriale/DH, mentre il ricovero in degenza ordinaria si rende necessario in situazioni meno frequenti e più gravi (per es. ricadute catastrofiche, eventi avversi gravi alle terapie). Per quanto riguarda le erogazioni dei DMT, la costante lieve deflessione nella fase

pandemica può avere molteplici interpretazioni; da un lato è possibile che i timori di un peggior decorso del COVID-19 in corso di terapie immunosoppressive può aver ridotto il numero di prescrizioni. Dall'altro, il maggior utilizzo di farmaci ad elevata efficacia, legato all'evoluzione dell'approccio terapeutico al paziente con SM, può aver determinato una apparente riduzione delle prescrizioni. Infatti, alcune terapie ad elevata efficacia (per es natalizumab, ocrelizumab, rituximab, cladribina) prevedono un minor numero di somministrazioni annue rispetto a farmaci di moderata efficacia (per es interferoni, glatiramer acetato, dimetilfumarato, azatioprina) con frequenza di somministrazione giornaliera o plurisettimanale. In merito all'uso degli anti-CD20, non sembra emergere nel periodo pandemico un utilizzo inferiore di questi farmaci che invece sono stati ritenuti fondamentali per la cura del paziente.

In conclusione, dall'indagine sottoposta ai principali Centri SM toscani e dell'analisi dei dati dell'ARS Toscana, non sono emerse significative variazioni dei protocolli di trattamento per la SM durante la pandemia. Le scelte terapeutiche (sia nei pazienti *naïve*, sia nei pazienti già in trattamento) non sono state condizionate dai rischi legati al COVID-19. Solo in alcuni casi, e durante la prima ondata, è stata ritardata la ri-somministrazione dei farmaci anti-CD20.

Anche l'introduzione della vaccinazione ha avuto un impatto contenuto sulle scelte terapeutiche. Nei casi di SM ad elevata attività, per i quali è prioritario l'inizio di un trattamento, l'inizio della terapia non è stato posticipato per effettuare la vaccinazione. Nell'esperienza del gruppo toscano SM durante la pandemia, pochi cicli terapeutici con ocrelizumab e cladribina, sono stati annullati o, per quanto riguarda il ritrattamento con gli antiCD20, solo differiti sulla base del monitoraggio linfocitario Cd19/Cd20, per l'aumentato rischio di una maggiore gravità dell'infezione da SARS-CoV-2, mentre alcuni sono stati modulati per consentire la vaccinazione. In generale, la tempistica delle "ondate vaccinali" è stata programmata secondo le linee guida disponibili; in particolare, per gli antiCD20 ha dovuto trovare una collocazione all'interno della cadenza semestrale del programma terapeutico e richiesto un ulteriore sforzo gestionale delle strutture che si occupano di SM

Come sottolineato in precedenza, nei pazienti con SM l'infezione da SARS-CoV-2 può avere un decorso più grave in presenza di età avanzata, sesso maschile, comorbidità, elevati livelli di disabilità, decorso progressivo e trattamento con anti-CD20 o steroidi ad alto dosaggio 1-2 mesi prima dell'infezione. Nel complesso comunque, nessuno di questi fattori ha influenzato significativamente la scelta terapeutica nei Centri SM toscani. Anche le indicazioni preliminari di un possibile ruolo protettivo della terapia interferonica non hanno modificato la prescrizione farmacologica. Il DMD è stato scelto principalmente sulla base dell'attività di malattia, dopo un'accurata condivisione con il paziente del rapporto rischio/beneficio.

L'assenza di significative variazioni dell'approccio terapeutico al paziente con SM nella Regione Toscana è indice di elevata qualità del trattamento. Infatti, alla luce delle preziose informazioni fornite dai registri di malattia, risulta evidente l'importanza di mantenere un adeguato standard di cura nella gestione dei pazienti con SM anche in corso di pandemia da COVID-19. In particolare, non deve essere sottostimato il rischio di progressione della malattia in caso di *undertreatment*; nel complesso, infatti, il rischio di aggravamento della malattia legato ad un trattamento inadeguato è superiore al potenziale rischio di una maggiore gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 durante terapie immunosoppressive ad elevata efficacia.

## Appendice: Gruppo di Studio SM e COVID-19 Regione Toscana

A. Ancona, Ospedale di Pistoia; E. Bollani, Ospedale di Piombino (LI); B. Calchetti, Ospedale di Arezzo; C. Fioretti, Ospedale di Livorno; C. Frittelli, Ospedale di Pontedera (PI); F. Franco, Ospedale della Versilia, Camaiore (LU); M. Giannini, Ospedale di Prato; P. Maritato, Ospedale di Lucca; G. Moscato, Ospedale di Lucca; L. Pasquali, Università di Pisa; K. Plewnia, Ospedale di Grosseto; I. Righini, Ospedale di Massa; L. Stromillo, Università di Siena; M. Olivelli, Università di Siena.

[emilio.portaccio@unifi.it](mailto:emilio.portaccio@unifi.it)

## CATEGORY

1. Scienza e professione

## POST TAG

1. Studi e ricerche

## Category

## 1. Scienza e professione

### Tags

- 1. Studi e ricerche

### Date Created

Febbraio 2023

### Author

redazione-toscana-medica

### Meta Fields

Views : 10695

Nome E Cognome Autore 1 : Emilio Portaccio