

Raccomandazioni aggiornate sul COVID-19 per le persone con Sclerosi Multipla (SM) - 12 Gennaio 2021

Documento elaborato dai membri della Società Italiana di Neurologia (SIN) e dalla Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) del Programma Italiano COVID-19 in Sclerosi Multipla (SM)* e condiviso dai membri del Gruppo di Studio Sclerosi Multipla di SIN.

Le raccomandazioni riportate in questo documento saranno periodicamente aggiornate in base alle nuove conoscenze scientifiche sulla malattia da Coronavirus-19 (*CO*rona*VI*rus *DI*sease 19; COVID-19). Si invitano pertanto le persone con SM, i caregiver, i neurologi e tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo assistenziale, a continuare l'azione già intrapresa da AISM/FISM e SIN di raccogliere e condividere i dati relativi al COVID-19 e Sclerosi Multipla (SM), al fine di conoscere, sempre meglio, gli effetti del COVID-19 sulle persone con SM e programmare/mettere in atto tutte le azioni e contromisure volte a mitigarne l'impatto in questa popolazione.

INDICE

- 1. Consigli di carattere generale per le persone con SM durante la pandemia COVID-19**
- 2. Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per ridurre il rischio di infezione da COVID-19: consigliate a tutte le persone con SM, i caregiver e i loro familiari**
- 3. Consigli sulle terapie per la SM durante la pandemia COVID-19**
 - 3.1 Raccomandazioni generali*
 - 3.2 Raccomandazioni in caso di infezione da COVID-19*
 - 3.3 Raccomandazioni inizio terapia modificante il decorso*
 - 3.4 Raccomandazioni per le persone con SM relativamente al trattamento con aHSCT)*
- 4. Vaccinazione anti-COVID-19 nelle persone con SM**
- 5. Consigli per persone in trattamento riabilitativo**
- 6. Consigli per la gestione delle ricadute**
- 7. Consigli per i bambini o le donne incinte con SM**

1) Consigli di carattere generale per le persone con SM durante la pandemia COVID-19

Le persone con SM sono soggetti “fragili”. Pertanto i loro comportamenti e quelli dei loro familiari devono tener conto di questa condizione ed essere improntati ad una estrema attenzione/protezione dal rischio infettivo.

Le persone con SM (a) di età superiore ai 60 anni, (b) che presentano disabilità, (c) che sono in fase progressiva e (d) hanno comorbidità, hanno un rischio aumentato di un decorso più sfavorevole/grave in caso di infezione da COVID-19, per cui devono porre ancor più attenzione al distanziamento sociale e più in generale alla minimizzazione dei rischi di infezione.

- La persona con SM deve recarsi al centro SM solo in casi di necessità. Quando possibile, procrastinare i controlli di routine o sostituirli con teleconsulti. Quando ci si reca al centro è necessario indossare mascherina di protezione e mantenere una distanza di almeno di 1 metro da altra persona, nelle sale di attesa e negli stessi ambulatori.
- Affidare il ritiro della terapia, in linea con il piano terapeutico, e la consegna degli esami di monitoraggio del trattamento ai familiari o ad altri servizi resi disponibili dai Centri SM stessi, da Croce Rossa, Protezione Civile e AISM.
- Evitare i luoghi affollati.
- Evitare di utilizzare i mezzi pubblici, ove possibile.
- Continuare ad utilizzare alternative (ad esempio il telefono) agli appuntamenti medici di routine con il medico di famiglia o altri specialisti o altri operatori sanitari e sociali.

I caregiver (ovvero le persone che si occupano dell’assistenza) e i familiari che vivono con una persona con SM o che la visitano regolarmente dovrebbero seguire, per quanto possibile, queste raccomandazioni per ridurre la possibilità di portare il contagio a casa.

2) Raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per ridurre il rischio di infezione da COVID-19: consigliate a tutte le persone con SM, i caregiver e i loro familiari.

- Indossare la mascherina di protezione quando ci si trova in ambienti pubblici.
- Lavarsi le mani frequentemente con acqua e sapone o con un prodotto/gel a base di alcool.
- Evitare di toccare gli occhi, il naso e la bocca se non si hanno le mani pulite.
- Cercare di mantenere una distanza di almeno 1 metro dagli altri, in particolare quelli che tossiscono e starnutiscono.
- Quando si tossisce e si starnutisce, coprire la bocca e il naso con il gomito flessso o un fazzoletto.
- Praticare la sicurezza alimentare utilizzando diversi taglieri per carne cruda e cibi cotti e lavarsi le mani tra una manipolazione e l'altra.

Le misure di blocco (*lockdown*) messe già in atto in molti paesi del mondo potrebbero ulteriormente variare nelle prossime settimane/mesi. Fino a quando non miglioreranno le attuali condizioni epidemiologiche, le persone con SM, i caregiver e i loro familiari dovrebbero continuare a seguire strettamente i consigli sopra riportati per ridurre il rischio di contrarre il COVID-19.

3) Consigli sulle terapie per la SM durante la pandemia COVID-19

Le terapie oggi disponibili per modificare il decorso della SM (*Disease Modifying Treatments*, DMTs) funzionano sopprimendo o modificando il sistema immunitario, per cui potrebbero interferire con il COVID-19. Negli ultimi mesi sono stati presentati a congressi e/o pubblicati alcuni risultati di studi epidemiologici sui rapporti tra terapie e COVID-19 che forniscono indicazioni utili, anche se non definitive, che qui sotto riassumiamo.

- Il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV2 non è modificato nei pazienti con SM e non è influenzato dalle terapie.
- Nessuna delle terapie sembra influenzare la letalità da COVID-19, ma i farmaci che hanno un'azione selettiva contro i linfociti B (ocrelizumab e rituximab) comportano un aumento di rischio di un'evoluzione più grave della malattia; per i farmaci iniettabili (interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi), i farmaci modulatori della sfingosina 1 fosfato (fingolimod, ozanimod, siponimod), il natalizumab, il dimetilfumarato e la teriflunomide non sono stati rilevati effetti negativi sull'evoluzione di una eventuale infezione da COVID-19. Per quanto riguarda alemtuzumab e cladribina, non vi sono dati sufficienti per stimare gli eventuali effetti negativi, pertanto per questi i farmaci il giudizio è al momento /rimandato.
- I pazienti che hanno ricevuto un trattamento steroideo nel mese antecedente allo sviluppo di COVID-19, hanno un maggiore rischio di un decorso più sfavorevole della malattia.

3.1 Raccomandazioni generali, oltre a quelle già riportate alla sezione 1) in attesa di ulteriori aggiornamenti:

- Le persone con SM in trattamento con i farmaci iniettabili (interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi), teriflunomide, dimetilfumarato, i farmaci modulatori della sfingosina 1 fosfato (fingolimod, ozanimod, siponimod) e natalizumab dovrebbero continuare la terapia secondo lo schema consueto, fermo restando quanto indicato alle raccomandazioni generali nella sezione 1) ed in particolare legati al recarsi presso il Centro SM per trattamento infusivo, visite di controllo e ritiro dei farmaci. Per quei pazienti che abbiano contratto l'infezione da SARS CoV 2 e che devono essere reinfusi con natalizumab, allo scopo di evitare eventuali effetti rebound, si suggerisce di reinfondere non oltre i 42 giorni dalla precedente somministrazione, utilizzando le aree COVID delle aziende ospedaliere più prossime alla loro residenza.
- Le persone con SM in trattamento infusivo/iniettivo con rituximab, ocrelizumab, ofatumumab (analogo dei primi due) e alemtuzumab, dovrebbero discutere con il proprio neurologo curante (ri-valutando approfonditamente rischi e benefici) se ritardare i cicli/corsi di terapia successivi alla prima infusione/iniezione, tenendo in considerazione il maggiore rischio di un'evoluzione più grave di una eventuale infezione da SARS CoV2 nelle persone con SM in terapia con i farmaci suddetti (si vedano i punti elencati all'inizio della sezione 3), ma anche il rischio di riattivazione della malattia da ritardata ri-somministrazione di DMT, ed infine l'aumentato rischio di contagio da COVID-19 in ambiente ospedaliero e durante il viaggio per/dal Centro SM.

- Le persone che stanno assumendo cladribina dovrebbero discutere con il proprio neurologo curante (ri-valutando approfonditamente rischi e benefici) se ritardare la ri-somministrazione della terapia tenendo in considerazione la conta dei globuli bianchi ed in particolare dei linfociti.
- Le persone con SM che stanno assumendo dimetilfumarato, teriflunomide, fingolimod, siponimod, cladribina, alemtuzumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab e altri farmaci ad azione immunosoppressiva e che presentano uno o più fattori di rischio (disabilità moderata-severa, forma progressiva di malattia, età avanzata, presenza di comorbidità) per decorso sfavorevole di COVID-19 dovrebbero isolarsi il più possibile per ridurre il rischio di forme complicate/gravi di COVID-19.

3.2 Raccomandazioni in caso di infezione da COVID-19, in attesa di ulteriori aggiornamenti:

- Le persone con SM che sviluppino sintomi correlabili ad infezione da SARS-CoV2 o risultino positive al test molecolare devono contattare immediatamente il proprio medico curante e il centro SM di riferimento per fare il punto sulla situazione e concordare le azioni da intraprendere (che saranno necessariamente adattate e differenti per ciascun caso, in considerazione delle numerose variabili demografiche, cliniche, terapeutiche e logistiche da tenere in considerazione). Fatto salvo situazioni particolari (es. decorso clinico moderato-severo del COVID, presenza di co-patologie multiple, disabilità elevata, leucopenia, etc.), i pazienti in trattamento con farmaci iniettabili (interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi), teriflunomide, dimetilfumarato, e natalizumab dovrebbero continuare il trattamento secondo lo schema in uso, eccetto in casi di marcata leucopenia. Per i pazienti in trattamento con natalizumab va considerato un ritardo nell'infusione per garantirne l'isolamento fino alla negatività del tampone molecolare. Anche i pazienti in trattamento con fingolimod, ozanimod, siponimod, farmaci che determinano un'attesa linfopenia, devono proseguire il trattamento farmacologico salvo situazioni cliniche di particolare gravità. Il trattamento andrà ripreso alla risoluzione della malattia seguendo le indicazioni riportate sulle schede tecniche di ciascun farmaco. In pazienti in trattamento con ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab e cladribina l'eventuale ritrattamento verrà posticipato fino alla negativizzazione del tampone. In ogni caso, ogni interruzione/posticipo della terapia, andrà discusso e concordato con il neurologo curante, che terrà sempre in debita considerazione anche il conseguente rischio di riattivazione di SM.

3.3 Raccomandazioni inizio terapia modificante il decorso, in attesa di ulteriori aggiornamenti:

- Le persone con SM che - in corso di emergenza COVID-19 - debbano iniziare un trattamento per la prima volta o che debbano passare a una nuova terapia per fallimento della precedente o per motivi di sicurezza o tollerabilità, la scelta del farmaco deve essere legata a un'attenta valutazione, caso per caso, delle seguenti variabili:
 - Presenza di eventuali fattori di rischio riconosciuti per decorso complicato di COVID-19 (es. età avanzata, disabilità elevata, co-patologie, etc.);
 - Rapporto rischio/beneficio di ciascuna terapia: considerato che nessun farmaco modificante il decorso della SM ha, sulla base dei dati disponibili, una

assoluta controindicazione al suo utilizzo, la decisione sulla tipologia di trattamento da utilizzare dovrà essere concordata tra neurologo esperto di SM e paziente, valutando la gravità della malattia e i rischi connessi a infezione da SARS-CoV-2.

Per questi pazienti fare comunque riferimento alle osservazioni già riportate sul rischio DMTs ed evoluzione COVID 19

3.4 Raccomandazioni per le persone con SM relativamente al trattamento con cellule staminali ematopoietiche (aHSCT), in attesa di ulteriori aggiornamenti:

Il trattamento basato sul trapianto autologo con cellule staminali ematopoietiche (aHSCT) prevede l'utilizzo di una chemioterapia intensiva che indebolisce fortemente il sistema immunitario per un variabile periodo di tempo. La decisione di intraprendere tale trattamento durante la pandemia COVID-19 deve essere limitata a casi estremi. Le persone con SM che si sono recentemente sottoposte all'aHSCT dovrebbero prolungare il periodo di isolamento durante l'emergenza in atto.

4) Vaccinazione anti-COVID-19 nelle persone con SM

(NB: con vaccini basati su mRNA/vettori virali o antigenici/inattivati)

- Queste raccomandazioni si riferiscono ai due vaccini per il momento approvati da AIFA: il vaccino di Pfizer-BioNTech e di Moderna, entrambi a base di mRNA.
- Tutte le persone con SM, in terapia o non in terapia con farmaci modificanti il decorso, dovrebbero vaccinarsi per ridurre il rischio di COVID-19, in modo particolare quelle disabili, con forme progressive di SM, di età più avanzata e con altre concomitanti malattie (comorbidità).
- Per le persone in trattamento con farmaci iniettabili (interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi), dimetilfumarato, teriflunomide, fingolimod, ozanimod, siponimod e natalizumab, la vaccinazione non richiede una modifica della terapia, tenendo però presente che, trattandosi di farmaci attivi sul sistema immunitario (ed in particolare quelli che determinano leucopenia), possono ridurre l'effetto protettivo del vaccino.
- Per quanto riguarda i pazienti in trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, cladribina e altri immunosoppressori, è raccomandabile che vi sia un intervallo di 4-6 settimane fra la vaccinazione completata (ossia 4-6 settimane dopo la seconda dose di vaccino) e la risomministrazione del farmaco e, di un intervallo di almeno 3 mesi tra precedente somministrazione del farmaco e inizio della vaccinazione. In situazione di emergenza si può procedere con la vaccinazione anche se i 3 mesi di intervallo non sono trascorsi verificando però in seguito la risposta anticorpale.
- Analogamente a quanto sopra riportato anche per le persone con SM che iniziano un nuovo trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, cladribina e altri immunosoppressori, vi deve essere almeno un ritardo di 4-6 settimane tra il termine della vaccinazione (ossia seconda dose) e l'inizio della terapia.
- Per quanto oggi noto, gli effetti collaterali dei vaccini anti-SARS-COV-2 approvati/disponibili (BNT16b2 mRNA e mRNA-1273) sono generalmente blandi e costituiti essenzialmente da dolore nel sito di iniezione, cefalea e astenia e si risolvono, nella maggior parte dei casi, entro 1-2 giorni; raramente si presenta una leggera forma febbrile, che può comportare una transitoria accentuazione dei disturbi neurologici, ma non sono attesi effetti negativi sul decorso della malattia.
- Non si conosce, ad oggi, l'efficacia del vaccino anti-COVID 19 nel tempo. Tuttavia, man mano che si acquisiranno nuove conoscenze scientifiche al riguardo, si predisporrà un ulteriore aggiornamento di queste raccomandazioni.

- Così come per le altre vaccinazioni, anche la vaccinazione anti-COVID-19 è sconsigliata in prossimità (ultimi 30 giorni) o in corso di attività di malattia (cioè in presenza di una ricaduta clinica o nuove lesioni attive alla RM); per la vaccinazione è consigliabile un intervallo di almeno un mese dalla fine di un trattamento steroideo e un periodo di stabilità o miglioramento di almeno un mese.
- È altresì opportuno che chi ha effettuato la vaccinazione attenda, salvo diversa indicazione clinica, almeno un mese dal completamento del ciclo vaccinale prima di assumere terapia steroidea ad alta dose.
- La vaccinazione anti-COVID-19 è fortemente consigliata anche ai caregiver e ai familiari di persone con SM, in modo da ridurre ulteriormente il rischio di contagio intra-familiare, visto anche e considerato che, nelle persone con SM in trattamento con farmaci modificanti il decorso, l'effetto del vaccino potrebbe essere ridotto e/o meno duraturo.
- Si raccomanda, infine, a tutte le persone affette da SM e ai loro caregiver e familiari, di sottoporsi regolarmente (ogni anno) alla vaccinazione antinfluenzale stagionale; tale raccomandazione è particolarmente forte per le persone disabili, con forme progressive di malattia, di età avanzata e con comorbidità.
- La vaccinazione anti-COVID19 attualmente va giudicata come compatibile con la gravidanza e l'allattamento 1.
- **Note aggiuntive (1 marzo 2021):** la recente disponibilità del vaccino COVID-19 ASTRAZENECA secondo il parere motivato della Società Italiana di Neurologia consente di utilizzare anche quest'ultimo per le persone con Sclerosi Multipla nella fascia di età compresa tra i 18 ed i 65 anni. Come già ampiamente sottolineato nel documento si deve fare riferimento al proprio neurologo che potrà valutare la condizione clinica specifica di ciascun paziente relativamente alla eventuale condizione di fragilità. Come noto i vaccini vengono sperimentati su un ampio numero di persone sane e non si dispone di dati specifici di sicurezza ed efficacia su singole patologie. Attualmente non esistono dati certi che indichino differenze di efficacia e sicurezza, fra i tre vaccini disponibili, nelle persone con sclerosi multipla. Peraltro si ribadisce la priorità di vaccinare le persone con SM con i vaccini disponibili.

5) Consigli per persone in trattamento riabilitativo

In analogia con quanto detto sopra e nella prospettiva di una minimizzazione dei rischi associati, gli interventi riabilitativi ambulatoriali e domiciliari di tipo fisico, cognitivo o in generale miranti ad un miglioramento del benessere, possono essere ripresi adottando tutte le precauzioni necessarie previste dai protocolli nazionali e regionali. In questo caso sia la persona con SM che il terapeuta devono quindi indossare le protezioni previste (mascherina e guanti).

6) Consigli per la gestione delle ricadute

Le persone con SM dovrebbero consultare un medico (meglio il proprio neurologo) se si verificano cambiamenti nel loro stato di salute che possono suggerire una ricaduta o un'infezione. Utilizzare consultazioni telefoniche e visite in telemedicina per gestire a casa un eventuale ricaduta, incluso il trattamento steroideo (sotto controllo del medico di famiglia e/o neurologo prescrittore).

7) Consigli per i bambini o le donne incinte con SM

- Al momento non esistono raccomandazioni specifiche per le donne con SM in gravidanza. Ci sono informazioni generali su COVID-19 e gravidanza sul sito web del Centro statunitense per il controllo e la prevenzione delle malattie (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>).
- Non ci sono consigli specifici per i bambini con SM; in linea generale, dovrebbero essere seguite le raccomandazioni di cui sopra (per le persone adulte con SM) e, in caso di dubbi/problemi, questi andrebbero discussi apertamente con il neurologo/pediatra curante.

Le presenti raccomandazioni sono state elaborate dai membri SIN ed AISM del Programma Italiano COVID-19 in SM e condiviso dai membri del Gruppo di Studio Sclerosi Multipla della SIN.

***Membri SIN ed AISM del Programma Italiano COVID-19 in SM:**

- Prof. Mario A. Battaglia, Associazione e Fondazione Italiana Sclerosi Multipla
- Prof. Giancarlo Comi - Università Vita Salute San Raffaele, Milano
- Dott. Nicola De Rossi, Spedali Civili, Brescia
- Prof. Francesco Patti, Università di Catania, Catania
- Prof. Marco Salvetti, Università Sapienza, Roma
- Prof. Maria Pia Sormani, Università di Genova, Genova
- Dott. Paola Zaratin – Associazione e Fondazione Italiana Sclerosi Multipla
- Prof. Agostino Riva, Infettivologo, Università di Milano, Ospedale Sacco