

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

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).

Questo documento aggiorna le precedenti versioni prodotte da SIN e AISM.

Le raccomandazioni riportate in questo documento saranno periodicamente aggiornate in base alle nuove conoscenze scientifiche sulla malattia da SARS-CoV2 (*CoronaVirus Disease 19; COVID-19*).

E' quindi fondamentale che l'attività di ricerca promossa da FISM e dalla comunità scientifica italiana su questo tema prosegua e si rafforzi insieme alla raccolta e condivisione dei dati intrapresa grazie alla collaborazione fra AISM/FISM e SIN.

A questo scopo si invitano le persone con SM, i caregiver, i neurologi e tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo assistenziale, a continuare a collaborare 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 (DMTs) della SM

3.4 Raccomandazioni per le persone con SM relativamente al trattamento con trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (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 con SM in gravidanza

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 a 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 SARS-CoV2, per cui devono porre ancor più attenzione al distanziamento sociale e più in generale alla minimizzazione dei rischi di infezione.

- La persona con SM riprogrammerà con il proprio neurologo curante la frequenza degli accessi al Centro SM valutando, quando possibile, la possibilità di 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.

- Considerare, in relazione ai fattori di rischio di malattia COVID-19 sopra esposti ed al trattamento per la SM in atto, la possibilità di affidare il ritiro della terapia, e la consegna degli esami di monitoraggio del trattamento ai famigliari 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 d'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 flesso 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.

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

Alcune terapie oggi disponibili per modificare il decorso della SM (*Disease Modifying Treatments*, DMTs) funzionano sopprimendo o modificando l'attività del sistema immunitario, per cui potrebbero aggravare il decorso del COVID-19. Nell'ultimo anno sono stati presentati a congressi e/o pubblicati i risultati di studi epidemiologici sui rapporti tra terapie DMTs e COVID-19. Le indicazioni che ne derivano, anche se non definitive, possono essere particolarmente utili, e sono di seguito riassunte:

- 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 DMTs sembra influenzare la letalità da COVID-19, ma i farmaci che hanno un'azione selettiva contro i linfociti B (ocrelizumab, rituximab, ofatumumab) sembrano comportare un aumento di rischio di un'evoluzione più grave della malattia. Per i farmaci iniettabili (interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi), dimetilfumarato, teriflunomide, azatioprina, fingolimod, cladribina e il natalizumab, non sono stati rilevati ad oggi effetti negativi sull'evoluzione di una eventuale infezione da SARS-CoV2. Per Interferoni e glatiramer acetato dati recenti nazionali ed internazionali hanno suggerito un possibile ruolo protettivo sulla eventuale infezione di SARS-CoV2. Per quanto riguarda alemtuzumab, ozanimod e siponimod 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 ad alte dosi nel mese antecedente allo sviluppo di COVID-19, hanno un maggiore rischio di un decorso più sfavorevole della malattia.

3.1 Raccomandazioni generali

Le persone con SM in trattamento con i farmaci iniettabili (interferoni, glatiramer acetato e glatiramoidi), teriflunomide, azatioprina, dimetilfumarato, 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.

- 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 i rischi della somministrazione del farmaco e di un'eventuale infezione più grave da SARS-CoV2 rispetto ai rischi di ri-attivazione della SM da ritardata somministrazione o interruzione del DMTs.
- 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, azatioprina, fingolimod, siponimod, ozanimod, cladribina, alemtuzumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab e altri farmaci ad azione immunosoppressiva (ciclofosfamide, mitoxantrone) 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 limitare il più possibile i contatti con altre persone allo scopo di ridurre il rischio di forme complicate/gravi di COVID-19.

3.2 Raccomandazioni in caso di infezione da COVID-19.

- 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).
- Fatte salve situazioni particolari (es. decorso clinico moderato-severo del COVID, presenza di comorbidità, disabilità elevata, leucopenia) 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. Per i pazienti in trattamento

con natalizumab va considerato un ritardo nell'infusione per garantirne l'isolamento fino alla negatività del tampone molecolare. Allo scopo di evitare eventuali effetti rebound, si suggerisce, tuttavia, di reinfondere Natalizumab non oltre 42 giorni dalla precedente somministrazione, utilizzando eventualmente le aree COVID delle aziende ospedaliere più prossime alla residenza.

Anche i pazienti in trattamento con fingolimod, ozanimod, siponimod, farmaci che determinano un'attesa linfopenia, dovrebbero proseguire il trattamento farmacologico salvo situazioni cliniche di particolare gravità. In caso di sospensione del trattamento questo andrà ripreso 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 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 della SM.

In pazienti con infezione recente da SARS-CoV-2 paucisintomatica, ma ad alto rischio di evoluzione verso la forma grave di COVID-19 è possibile prescrivere anticorpi monoclonali anti SARS-CoV-2. Tra le categorie ad alto rischio sono inclusi i pazienti in trattamento immunosoppressivo e i pazienti con alcune comorbidità con limitazioni legate all'età. Le persone con SM in terapia con farmaci immunosoppressori o sottoposti a recente trattamento steroideo ad alte dosi o affetti da comorbidità possono essere candidate ad effettuare terapia con anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 al fine di ridurre il rischio di malattia grave.

Gli anticorpi monoclonali per COVID-19 non sono ancora stati autorizzati da EMA per l'immissione in commercio, ma sono stati approvati in via emergenziale. La terapia consiste di una singola infusione di un cocktail di anticorpi monoclonali anti-spike protein di SARS-CoV-2. L'infusione è generalmente ben tollerata. La terapia è somministrata in regime ambulatoriale nelle unità di malattie infettive.

3.3 Raccomandazioni inizio terapia modificante il decorso.

- Le persone con SM che, in corso di emergenza COVID-19, debbano iniziare un trattamento per

la prima volta o che debbano passare ad una nuova terapia per fallimento della precedente, dovranno concordare la scelta del farmaco con il neurologo esperto di SM, valutando, nel caso specifico, la gravità della SM e i rischi connessi a infezione da SARS-CoV-2. Considerato che nessun farmaco DMTs, sulla base dei dati disponibili, ha una assoluta controindicazione di utilizzo andranno attentamente pesate le seguenti variabili:

- ✓ Presenza di eventuali fattori di rischio riconosciuti per decorso complicato di COVID-19 (es. età avanzata, disabilità elevata, comorbidità, etc.);
- ✓ Rapporto rischio/beneficio di ciascuna terapia.

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 trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (aHSCT),.

Il trattamento basato sul trapianto autologo con cellule staminali ematopoietiche (aHSCT) prevede l'utilizzo di una chemioterapia intensiva che sopprime fortemente il sistema immunitario per molti mesi. La decisione di intraprendere tale trattamento durante la pandemia COVID-19 deve essere limitata a casi in cui non vi siano alternative terapeutiche ed il rischio di un mancato controllo della malattia sia molto alto. 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

- Queste raccomandazioni si riferiscono ai vaccini attualmente approvati da AIFA:
 - vaccini a base di mRNA (Pfizer-BioNTech mRNA-BNT162b2 e Moderna mRNA-1273)
 - vaccini a vettore virale (Vaccino Astra Zeneca ChAdOx1-S (Vaxzevria) e vaccino Janssen Ad26.COV2-S).

- 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 accordo alle indicazioni ministeriali

attualmente vigenti. Il Ministero della Salute ha incluso, infatti, le persone con SM nelle categorie prioritarie nella categoria 1 per elevata fragilità (persone estremamente vulnerabili).

- Per le persone 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 quanto riguarda le persone con SM in trattamento con alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ciclofosfamide, mitoxantrone, è raccomandabile che vi sia un intervallo di almeno 4-6 settimane fra la vaccinazione completata (ossia 4-6 settimane dopo la seconda dose di vaccino) e la risomministrazione del farmaco e un intervallo di almeno 3 mesi tra precedente somministrazione del farmaco e inizio della vaccinazione.

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

- Analogamente 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.

- Per quanto oggi noto, gli effetti collaterali dei vaccini anti-SARS-CoV-2 raccomandati per le persone con SM (BNT16b2 mRNA e mRNA-1273) 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.

Recenti dati suggeriscono che non vi sia un aumentato rischio di ricadute cliniche nei mesi successivi alla vaccinazione.

- Recenti dati, seppur limitati e da confermare con ulteriori studi, suggeriscono che la risposta anticorpale del vaccino anti-COVID19 possa essere limitata nei pazienti in trattamento con AntiCD20 e Fingolimod.
- 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.
- La vaccinazione anti-COVID-19 è sconsigliata in prossimità o in corso di attività di malattia (cioè in presenza di una ricaduta clinica o nuove lesioni attive alla RM). Prima di sottoporsi a vaccinazione è consigliabile che sia trascorso un intervallo di tempo di almeno un mese dalla fine del trattamento steroideo ad alte dosi 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, 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 rilevante 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 (<https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7170243.pdf>).
- In accordo con le raccomandazioni del Ministero della Salute per la popolazione generale, nelle persone con SM che hanno contratto infezione da SARS-CoV2 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-CoV2. 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 II dose.

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 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 con SM in gravidanza

- Al momento non esistono raccomandazioni specifiche per le donne con SM in gravidanza. Sono disponibili 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 sono disponibili raccomandazioni specifiche 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.

Per il Gruppo di Studio Sclerosi Multipla della Società Italiana di Neurologia (SIN) e AISM/FISM

- Dott. Claudio Gasperini Coordinatore Gruppo studio SIN della SM
- Prof. Gioacchino Tedeschi Presidente Società Italiana di Neurologia
- Prof. Maria Pia Amato Università di Firenze
- Prof. Diego Centonze IRCCS Neuromed di Pozzilli
- Prof. Giancarlo Comi Università Vita-Salute S Raffaele di Milano
- Dott. Nicola De Rossi Spedali Civili di Brescia
- Prof. Massimo Filippi Università Vita-Salute S Raffaele di Milano
- Prof. Paolo Gallo Università di Padova
- Prof. Francesco Patti Università di Catania
- Prof. Agostino Riva Infettivologo Università di Milano Ospedale Sacco
- Prof. Marco Salvetti Università La Sapienza di Roma
- Prof. Mariapia Sormani Università di Genova
- Prof. Maria Trojano Università di Bari
- Prof. Antonio Uccelli Università di Genova
- Prof. Mario A. Battaglia, Associazione e Fondazione Italiana Sclerosi Multipla
- Dott.ssa Paola Zaratina, Associazione e Fondazione Italiana Sclerosi Multipla