

Vaccini e sclerosi multipla: gestione del rischio infettivologico in pazienti candidati a terapia immunomodulante

Valeria Studer

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Martini, Torino

Introduzione

Il rapporto tra vaccinazioni e patologie autoimmuni è, da decenni, oggetto di notevole interesse da parte della comunità scientifica nonché dell'opinione pubblica, ed argomento di studio e dibattito, talvolta acceso.

Da un lato l'eziologia multifattoriale ed ancora non completamente caratterizzata delle patologie autoimmuni quali la sclerosi multipla (SM) ha consentito in passato il proliferare di ipotesi nelle quali l'esposizione a vaccinazioni costituiva un fattore di rischio per lo sviluppo di forme di autoimmunità, in particolare a carico del sistema nervoso centrale (SNC); d'altro canto l'avvento di terapie immunomodulanti (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*), dagli effetti sempre più radicali e prolungati, pone i medici di fronte alla necessità di definire le conseguenze che tali trattamenti potrebbero avere sulla competenza immunitaria dei pazienti nel lungo periodo e sulla loro capacità di sviluppare e mantenere adeguate risposte anticorpali ad eventuali vaccinazioni, sviluppando strategie per ottimizzare la copertura del

paziente da rischi infettivi. Tali tematiche, valide in senso lato per molteplici patologie autoimmuni, sono tanto più rilevanti al momento nell'ambito della SM per l'assommarsi di più elementi rilevanti nel rapporto tra questa patologia e i vaccini: in primo luogo, la SM è una patologia dall'incidenza estremamente variabile tra diverse latitudini ed etnie, così da far facilmente postulare un ruolo patogenetico per fattori ambientali quali l'esposizione al sole a virus o altri microrganismi. Inoltre, la SM colpisce prevalentemente giovani adulti che, grazie anche alle nuove DMTs a disposizione, riescono spesso a mantenere per lunghi periodi una piena efficienza lavorativa e sociale, con occorrenza di viaggi o soggiorni all'estero anche in aree a maggior "rischio" infettivologico.

Infine, negli ultimi 10 anni il pannello della terapia per la SM si è arricchito notevolmente, con l'avvento di molteplici farmaci, tra cui vari anticorpi monoclonali, ad elevatissima efficacia in termini di contenimento della spinta autoreattiva, ma il cui utilizzo protratto o sequenziale può impattare significa-

tivamente sulla competenza immunitaria dei pazienti. Anche l'imprevedibilità dell'andamento della SM gioca un ruolo rilevante nell'ambito di questa tematica, in quanto la necessità di ricorrere a terapie di seconda linea può porsi improvvisamente e con urgenza in seguito ad episodi di riattivazione clinica e/o neuroradiologica, rendendo quindi difficilmente differibile l'avvio della nuova DMT e ponendo ulteriori criticità nell'espletamento di eventuali procedure vaccinali, anche alla luce del concomitante ricorso a terapie steroidee per il trattamento dell'acuzie.

La definizione di adeguate strategie di gestione di questa tematica è, in Italia, oggetto di ampio studio; le attuali indicazioni, qui riportate, derivano dalle raccomandazioni prodotte dalla *National MS society* ⁽¹⁾, e da una *consensus* italiana costituita da 27 neurologi e 27 infettivologi coordinata dalla Dott.ssa L. Moiola dell'Ospedale S. Raffaele di Milano, e del Dott. A. Riva dell'ASST FBF-Sacco di Milano, che in questi mesi sta completando la stesura di linee di raccomandazione italiane ⁽²⁾.

Il rapporto tra patologie autoimmuni e vaccini

Nei decenni passati è stata postulata una relazione tra l'esposizione ad alcuni vaccini ed un maggior rischio di sviluppo o di esacerbazioni di SM, a causa di meccanismi di mimetismo molecolare, in particolare a carico dell'epatite B⁽³⁾. Gli studi a riguardo forniscono tuttavia risultati controversi, a causa del numero ristretto di pazienti, delle metodiche differenti e talora lacunose di raccolta dei dati, del variabile intervallo temporale tra vaccinazione e SM e della presenza di molteplici potenziali fattori confondenti^(3,4). Queste teorie hanno portato l'opinione pubblica, ed i pazienti con SM, a guardare talvolta con "diffidenza" alle procedure vaccinali, temendone ripercussioni negative. Gli ultimi anni hanno tuttavia prodotto studi caso-controllo⁽⁵⁾ ed estese revisioni della letteratura riguardo le immunizzazioni in SM^(6,7); da queste analisi è emerso che molte ricadute di malattia in pazienti SM si verificano a seguito di infezioni potenzialmente prevenibili⁽⁷⁾; al contrario, le vaccinazioni per i principali agenti infettivi (influenza, epatite B, tetano) non risultano associate ad aumentata incidenza di riacutizzazioni, confermando la possibilità di proporre in sicurezza anche a pazienti con SM di sottoporsi alle convenzionali vaccinazioni, seppure con adeguata programmazione in relazione alle terapie immunomodulanti intercorrenti^(5,6,8).

L'impatto delle terapie immunomodulanti sulla competenza immunitaria

Gran parte delle DMTs di nuova generazione (fingolimod, cladribina, anticorpi monoclonali) presenta tra gli eventi avversi di tipo infettivologico la possibilità di riattivazione di infezioni latenti quali epatite B e TBC, o un'aumentata incidenza e severità di infe-

zioni da virus erpetici (VZV, HSV)⁽⁹⁾. Mentre per gli immunomodulanti di I linea quali IFN, GA, teriflunomide e DMF ci sono evidenze da parte di piccoli studi che suggeriscono un'adeguata risposta alle vaccinazioni⁽¹⁰⁻¹³⁾, le DMTs di II linea mostrano profili contrastanti: ci sono evidenze che in pazienti trattati con fingolimod e natalizumab la risposta al vaccino antinfluenzale possa essere subottimale, richiedendo delle dosi supplementari per raggiungere una protezione efficace⁽¹²⁾, mentre altri studi sugli stessi farmaci suggeriscono un'adeguata risposta alle vaccinazioni^(14,15); il trattamento con alemtuzumab, stando ai dati derivanti dallo studio di una ristretta popolazione di pazienti, non sembrerebbe ridurre la capacità di sviluppare risposte anticorpali adeguate al vaccino anti-influenzale, alla trivalente e all'anti-meningococco⁽¹⁶⁾. Invece gli anticorpi monoclonali anti-CD20 (ocrelizumab, rituximab) per il loro specifico bersaglio molecolare presentano, nel protrarsi del trattamento, il rischio di sviluppare ipogammaglobulinemia, con potenziale aumento del rischio infettivo e una ridotta capacità di risposta ai vaccini ed ai richiami vaccinali. In particolare, per ocrelizumab è stata segnalata una possibile attenuazione della risposta al vaccino anti-pneumococcico e antitetanico^(17,18).

La "carta d'identità infettivologica" del paziente con SM

La popolazione dei pazienti con SM è costituita generalmente da giovani adulti, più spesso di sesso femminile, per i quali il piano vaccinale italiano attualmente in vigore ha già provveduto in età scolare o adolescenziale alla copertura nei confronti di varie infezioni virali (morbillo, HBV, HPV). Tuttavia, non sono pochi i pazienti di età più avanzata, o provenienti da Paesi stranieri visto l'in-

cremento dei fenomeni migratori degli ultimi decenni; tra questi, le coperture vaccinali non sono generalmente altrettanto estese, ed aumenta la possibilità di pregressa esposizione ad agenti infettivi responsabili di patologie potenzialmente latenti nell'organismo ed a rischio riattivazione in caso di terapie immunosoppressive (HBV, HCV, TBC).

La necessità di ricorrere a terapie immunomodulanti di II linea può porsi repentinamente ed urgentemente nel corso della storia clinica di un paziente con SM. Per tale motivo, negli ultimi anni, dal lavoro di specialisti neurologici ed infettivologi dedicati all'approfondimento di questa tematica, è derivata l'indicazione a definire quanto più precocemente possibile, idealmente al momento stesso della diagnosi e della presa in carico del paziente, la sua "carta d'identità infettivologica". Acquisire con anticipo tali dati e registrarli nella cartella clinica del paziente consentirebbe di pianificare con anticipo la somministrazione di eventuali vaccini mancanti, garantendo al paziente un'adeguata copertura in caso in seguito si ponesse la necessità di ricorrere a terapie di II linea. Uno *screening* infettivologico di base consentirebbe, inoltre, di far emergere eventuali infezioni latenti e di provvedere all'avvio delle opportune terapie (in particolare in merito alle epatiti virali ed alla TBC).

La tabella 1 riassume i principali elementi che si ritiene consigliabile indagare per la caratterizzazione del rischio infettivologico del paziente candidato a terapie immunomodulanti/immunosoppressive. Si sottolinea l'importanza di personalizzare le indagini in base ai dati anamnestici del singolo paziente che possano impattare sul rischio infettivologico (etnia o Paese di provenienza se straniero, occupazione professionale, presenza di animali domestici o contatti con animali selvatici, viaggi in Paesi

Dati anamnestici	- familiare; - attività lavorative e ricreative; viaggi; - pregresse infezioni/vaccinazioni	- luogo di nascita e di residenza - contatto con animali
Sierologia	- VZV : se negativa necessaria vaccinazione alla diagnosi, prima dell'avvio della terapia; - HBV, HCV : se paziente portatore cronico, consulto epatologo/infettivologo per profilassi pre-DMT a rischio riattivazione - HIV - TBC : Quantiferon/Mantoux; se positivo, consulto con infettivologo per avvio profilassi pre-DMT: in caso di infezione latente, avvio della DMT dopo un mese di profilassi; se TBC attiva, necessario attendere 2-6 mesi di profilassi anti-TBC. - JCV : test Stratify per stimare rischio PML in pazienti candidati a natalizumab	
Screening HPV	- Donne : PAP test con HPV-test; Se alterata citologia, trattamento lesioni pre-DMT; Se solo HPV + avvio DMT con monitoraggio PAP test ogni 6 mesi - Uomini (se omosessuali): visita proctologica con istologia e biologia molecolare per HPV-DNA	

Tabella 1. Carta d'identità infettivologica del paziente con SM.

VACCINI RACCOMANDATI	
Influenza	Raccomandata per tutti i pazienti annualmente
VZV (2 dosi)	Raccomandata nei pazienti sieronegativi
HBV (3 dosi)	Consigliata in pazienti sieronegativi, soprattutto a rischio di esposizione professionale/familiare
HAV (2 dosi)	Consigliata in pazienti sieronegativi, soprattutto se effettuano viaggi frequenti
HPV (3 dosi)	Consigliata nelle pazienti, anche se già positive per alcuni ceppi di HPV
Tetano	Consigliato richiamo se > 5 anni dall'ultimo
Pneumococco (2 dosi)	Consigliato nei pazienti candidati a terapie immunosoppressive/biologici
Meningococco B e C	Consigliato nei pazienti candidati a terapie immunosoppressive/biologici

TEMPISTICHE DELLE VACCINAZIONI	
Vaccini vivi attenuati	Almeno 6 settimane prima dell'avvio della DMT; mai durante la terapia con DMT; almeno 3 mesi dopo steroidi e.v.
Vaccini inattivati	almeno 2 settimane prima dell'avvio della DMT; almeno 1 mese dopo steroidi e.v.

Tabella 2. Strategie vaccinali del paziente con SM.

tropicali, presenza in famiglia di soggetti affetti da patologie infettive, orientamento sessuale).

La gestione delle strategie vaccinali in pazienti con SM candidati a terapia immunomodulante

Una volta definita la “carta d'identità infettivologica e vaccinale” del paziente con SM, è probabile che emerga la necessità di provvedere ad alcune vaccinazioni per ottimizzare la copertura prima di procedere a terapie potenzialmente immunosoppressive. Le tempistiche

con cui gestire la somministrazione dei vaccini e degli eventuali richiami devono naturalmente tenere conto della fase di malattia del paziente e delle terapie concomitanti, oltre che dello specifico tipo di vaccino da somministrare. La tabella 2 riassume le indicazioni per i vaccini di più largo utilizzo. In linea generale, è bene tener presente che:

- in caso di recente ricaduta di malattia, si ritiene consigliabile posticipare la somministrazione di un vaccino dopo la stabilizzazione della ricaduta;
- è necessario attendere un mese tra il termine di un ciclo di terapia steroidi-

dea ad alte dosi e la somministrazione di un vaccino inattivato, e 3 mesi per un vaccino vivo attenuato;

- in caso di vaccini inattivati o con componenti antigeniche purificate o anatossine (come HAV, HBV, tetano, influenza), l'intervallo temporale tra somministrazione del vaccino ed inizio del trattamento non è dettata da motivi di safety per il paziente, quanto dal tempo necessario per montare una adeguata risposta immunitaria al vaccino. In questo caso, sebbene le schede tecniche di diversi farmaci immunomodulanti riportino genericamente un intervallo di

6 settimane per ogni tipo vaccino, dal confronto con infettivologi esperti di tematiche vaccinali è derivata l'indicazione ad attendere almeno 2 settimane tra vaccino e avvio della DMT;

- in caso di vaccini vivi attenuati (come per morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi) è necessario attendere almeno 6 settimane dall'ultima inoculazione del vaccino prima di somministrare la DMT, per evitare che il microrganismo, seppur attenuato, possa risultare nocivo per il paziente; una volta avviata la terapia immunomodulante, la successiva somministrazione di vaccini vivi attenuati è, per lo stesso motivo, sconsigliata (come riportato anche nella scheda tecnica di molteplici trattamenti per SM quali dimetilfumarato, fingolimod, ocrelizumab, alemtuzumab, cladribina^(17,19)). Dopo la sospensione di tali terapie è necessario attendere la ricostituzione immunitaria

prima di procedere alla somministrazione di vaccini attenuati (da 2 a 6 mesi in base al tipo di farmaco);

- sebbene la maggior parte delle procedure di vaccinazione standard richieda più richiami a distanza di mesi per sviluppare un titolo anticorpale adeguato, i Centri vaccinali del territorio hanno elaborato anche dei piani di vaccinazione "accelerata", specificamente pensati per pazienti ad alto rischio o che debbano procedere tempestivamente a terapie immunosoppressive;
- il vaccino per l'influenza a virus inattivato è sicuro nei pazienti in corso di terapia per SM; per tale motivo la valutazione del rapporto rischio/beneficio suggerisce attualmente una regolare adesione dei pazienti alle campagne di vaccinazione annuali. L'influenza, infatti, può essere un'infezione grave e talora con complicanze anche mortali, come riportato dal Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità.

Conclusioni

Le evidenze scientifiche attualmente a disposizione supportano la sicurezza e l'utilità dell'utilizzo delle vaccinazioni nei pazienti con SM. Una completa caratterizzazione del rischio infettivologico del singolo paziente è consigliabile all'inizio del percorso di cura per SM ed è consigliabile suggerire al paziente di completare i vaccini mancanti (ad es. epatite B, morbillo, rosolia). Il ricorso alle vaccinazioni standard previste dal piano vaccinale per pazienti immunocompromessi è consigliato nei pazienti con SM candidati a terapie immunosoppressive. Nei pazienti già in trattamento, il rapporto rischio/beneficio e le tempistiche delle specifiche vaccinazioni vanno valutati dagli specialisti di riferimento in base alle caratteristiche del singolo paziente. Una stretta rete di collaborazione sul territorio tra Centri SM e Centri vaccinali è auspicabile, per il futuro, per l'identificazione di percorsi vaccinali dedicati ai pazienti con SM ■

Bibliografia

1. <https://www.nationalmssociety.org/Living-Well-With-MS>.
2. Muiola L, Barcella V, Benatti S, et al. Infectious Consensus on MS. Results from an Italian Consensus Conference on prevention and management of infections in multiple sclerosis patients treated with biological and non biological disease modifying drugs. Oct 12, 2018; 229089; P1249ECTRIMS 2018.
3. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004;63(5):838-42.
4. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327-32.
5. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol*. 2014;71(12):1506-13.
6. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-206.
7. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB; Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology*. 2002; 59(12):1837-43.
8. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2017;264(6):1035-50.
9. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):ofy174.
10. Metzke 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(10):872-6.
17. Ocrevus [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech; 2017.
18. Stokmaier D et al. VELOCE, Platform presentation number S36.002 AAN 2018.
19. Gilenya [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 2017.