

# Disease-Modifying Therapies e vaccinazioni: dalle evidenze di letteratura alla pratica clinica

**Alessandro Maturo**  
Redazione scientifica *SMile*

## Introduzione

La prevenzione delle malattie infettive mediante vaccinazione è una strategia di salute pubblica di successo, e non può non riguardare quella che è la principale patologia cronica, autoimmune del Sistema Nervoso Centrale nel giovane adulto: la sclerosi multipla (SM). Nonostante l'eziologia della SM non sia stata completamente chiarita, la si ritiene una patologia ad origine immuno-mediata. L'aver osservato dei casi di encefalomielite *de novo* o l'insorgenza di ricadute di SM post-vaccinazione, ha contribuito ad alimentare controversie dannose sulla sicurezza dei vaccini<sup>(1)</sup>, specie nelle persone con SM. L'atteggiamento pubblico nei confronti della vaccinazione, infatti, ha un grande impatto sulla *compliance* ad essa, come illustrato dal calo della copertura vaccinale per l'HBV a seguito del riscontro di un'associazione temporale del vaccino e insorgenza della SM<sup>(2)</sup>.

Ciò sottolinea l'importanza di studi epidemiologici e meta-analisi che permettano di non confondere l'as-

sociazione temporale con quella causale, rassicurando in tal senso clinici e pazienti. Pertanto, negli ultimi due decenni, ci si è concentrati, con molteplici studi, sul dimostrare l'assenza di un nesso causale tra vaccinazione e insorgenza/ricaduta di malattia nella SM<sup>(3-5)</sup>. Tuttavia, la vaccinazione delle persone con SM non ha cessato di essere una sfida, ancor più complessa in relazione allo scenario terapeutico in continua evoluzione. Pertanto, sono state stilate delle linee guida su vaccinazioni e terapie modificanti il decorso di malattia (*Disease-Modifying Therapies*, DMTs), dapprima dall'*American Academy of Neurology* (AAN)<sup>(6)</sup>, e successivamente anche in Europa<sup>(7,8)</sup>. Obiettivo di questi lavori è stato creare delle raccomandazioni, di seguito riassunte, su quali vaccinazioni consigliare alle persone con SM, e come attuarle in presenza di DMTs.

## Terapie iniettive di prima linea e vaccinazione

La maggior parte delle evidenze scientifiche attualmente disponibili

riguardano proprio la terapia con interferone beta (IFN $\beta$ ) e hanno dimostrato, con un buon livello di evidenza, come la risposta ai vaccini anti-influenzali nelle persone trattate con IFN non sia inferiore rispetto ai controlli sani ed alle persone con SM non trattate. Per le restanti vaccinazioni, non vi è un numero sufficiente di evidenze scientifiche per poter trarre conclusioni, ma un ulteriore lavoro che ha valutato la risposta alla vaccinazione anti-difterite/tetano, pneumococco (23valente) e meningococco<sup>(9)</sup> ha dimostrato come anche in questo caso i pazienti non mostrassero un'immunizzazione ridotta rispetto ai controlli sani e ed alle persone con SM non trattate. Per ciò che riguarda il trattamento con glatiramer acetato (GA), abbiamo un minor numero di studi e con risultati non sempre concordi fra di loro che permettono di concludere, seppur con un livello di sicurezza scientifica non elevato, come la risposta del vaccino anti-influenzale nelle persone con SM trattate con GA può essere ridotta rispetto

ai controlli sani ed alle persone con SM non trattate/trattate con IFN. Altri vaccini non sono stati studiati.

### Terapie orali di prima linea e vaccinazione

Minore è il livello di evidenze a nostra disposizione per le terapie orali approvate in prima linea nel trattamento della SM. Tuttavia, per quanto riguarda teriflunomide (TER), vi è un buon livello di evidenza in merito alla risposta al vaccino anti-influenzale che può essere ridotta rispetto ai controlli sani ed alle persone con SM non trattate/trattate con IFN, ma risulta sufficientemente protettiva. Per dime-tilfumarato (DMF), invece, la risposta vaccinale nelle persone trattate può essere paragonata a quella dell'IFN, sebbene vi sia un solo lavoro in merito.

### Inibitori della sfingosina 1 fosfato e vaccinazione

Tanto per fingolimod (FTY) quanto per siponimod (SIPO), vi è un buon grado di evidenza scientifica per quanto riguarda i vaccini contro influenza, tossoide tetanico e pneumococco; tali evidenze sono state tra l'altro acquisite anche grazie a due *trials* randomizzati in cieco, contro placebo<sup>(10,11)</sup>, uno effettuato confrontando la risposta vaccinale in pazienti trattati con FTY o placebo, e l'altro confrontando pazienti trattati con SIPO e controlli. In entrambi i farmaci, la risposta vaccinale si è dimostrata ridotta rispetto ai controlli sani e persone con SM non trattate/trattate con IFN.

### Anticorpi monoclonali e vaccinazione

Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali, questa famiglia comprende da un lato farmaci che possono determinare un'immunosoppressione selettiva ma continua, e sono lega-

ti ad una somministrazione cronica, dall'altro farmaci che portano ad una immunosoppressione "ciclica", legata ad una somministrazione non continuativa. Nei due casi, l'efficacia della vaccinazione può essere differente.

Con natalizumab (NTZ), abbiamo un numero sufficiente di dati, specie su vaccinazione contro influenza e tossoide tetanico, per poter stabilire come la risposta ai vaccini nelle persone con SM trattate con NTZ sia ridotta nella vaccinazione anti-influenzale, ma non nell'anti-tetanica.

Per quanto riguarda gli anticorpi anti-CD20, in particolare ocrelizumab (OCR), i dati a nostra disposizione riguardano le vaccinazioni contro tossoide tetanico, pneumococco 23valente, pneumococco 13valente, influenza stagionale, e si avvalgono anche di un *trial* di fase IIIB<sup>(12)</sup>. La risposta umorale ai vaccini nelle persone con SM trattate con OCR sembra essere ridotta dopo 12 settimane.

Per quanto riguarda, infine, alemtuzumab (ATZ), abbiamo a nostra disposizione i dati di un singolo studio *case-pilot*<sup>(13)</sup>, in cui sono state considerate svariate vaccinazioni (anti-difterite/tetano, polio inattivato, pneumococco 23valente, meningococco, *Haemophilus*) in pazienti trattati con ATZ rispetto a controlli storici, dimostrando una ridotta percentuale di *responders* se la vaccinazione veniva eseguita entro 6 mesi dalla terapia.

### Cladribina e vaccinazione

Nel corso del Congresso *Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ACTRIMS) 2021, tenutosi in modalità virtuale dal 25 al 27 febbraio 2021, sono stati presentati i dati di una nuova analisi dello studio MAGNIFY-MS su cladribina compresse (CLAD) nei pazienti con

sclerosi multipla recidivante (SMR). I dati hanno mostrato che i pazienti con SM recidivante che hanno ricevuto cladribina compresse sono in grado di sviluppare una risposta ai vaccini contro l'influenza stagionale e la varicella. L'analisi retrospettiva è stata condotta per valutare la risposta anticorpale protettiva alle vaccinazioni contro l'influenza stagionale ( $n=12$ ) e contro il virus della varicella ( $n=3$ ) nei pazienti trattati con cladribina.

Sono stati esaminati campioni di sangue prelevati prima e dopo la vaccinazione. Nei pazienti che hanno ricevuto il vaccino contro l'influenza stagionale, i livelli di anticorpi protettivi erano mantenuti o aumentati per almeno 6 mesi, indipendentemente dalla conta linfocitaria misurata al tempo della vaccinazione nel corso del primo o secondo anno di trattamento con cladribina. Nei pazienti che hanno ricevuto il vaccino contro la varicella prima di iniziare il primo ciclo di trattamento con cladribina, i livelli di anticorpi protettivi dalla varicella sono stati mantenuti nel corso dei 6 mesi successivi l'inizio del trattamento con cladribina compresse, nonostante la deplezione linfocitaria. Questi risultati sono stati consistenti a prescindere da quando i pazienti hanno ricevuto il vaccino rispetto al loro trattamento con cladribina.

Nell'analisi del sottostudio CLOCK-MS sul vaccino, tre pazienti con SM-RR hanno ricevuto almeno una dose di cladribina prima di ricevere il vaccino anti-influenzale. I livelli di anticorpi protettivi sono aumentati nelle 4 settimane successive alla vaccinazione in tutti e tre i pazienti. Due di questi pazienti, che hanno ricevuto il trattamento con cladribina 2 e 4 mesi prima della vaccinazione, stavano manifestando linfopenia al momento della vaccinazione.

## Discussione e conclusioni

La conoscenza della sicurezza dei vaccini nei pazienti con SM è di grande importanza, poiché permettono di prevenire alcune infezioni, note per accelerare la progressione della malattia e aumentare il rischio di ricadute nei pazienti con SM <sup>(14)</sup>.

I dati finora raccolti dimostrano come le DMTs per la SM possono influenzare la risposta immunitaria contro i vaccini e sebbene non vi siano grandi preoccupazioni in merito alla vaccinazione nelle persone con SM trattate con IFN $\beta$ , non vi sono ancora forti evidenze per i trattamenti più recenti, che paiono comunque in grado di permettere la possibilità di un'adeguata immunizzazione <sup>(15)</sup>. Tuttavia, nella pratica clinica, tutti i pazienti con SM immunocompromessi, o coloro per cui viene valutato l'avvio di una terapia immunosoppressiva, andrebbero studiati in relazione alla loro scheda vaccinale, per elaborare una strategia per le future vaccinazioni. Tale strate-

gia dovrebbe essere basata su un compromesso fra la necessità di avere una risposta vaccinale efficace e quella di proteggere quanto più rapidamente possibile il paziente <sup>(16)</sup>. Potrebbe pertanto essere utile eseguire, già al momento della diagnosi di SM, uno *screening* per escludere possibili processi infettivi in atto, attuare strategie di profilassi contro eventuali infezioni croniche "latenti" e somministrare un'opportuna copertura vaccinale per i patogeni contro cui il paziente non risulta immunizzato, in una finestra temporale che non pregiudichi l'avvio del trattamento. Dobbiamo infatti ricordare come se da un lato le vaccinazioni con virus inattivati o prodotte con metodiche di biologia molecolare sono sicure e consigliate anche nel soggetto immunocompromesso, dall'altro i vaccini vivi attenuati andrebbero somministrati almeno 4-6 settimane prima di iniziare una terapia in grado di alterare le funzionalità del sistema immunitario. Inoltre, talvolta l'avvio di

terapia con DMTs potrebbe comportare una risposta subottimale. In tali circostanze, sarebbe necessario andare a verificare l'avvenuta immunizzazione valutando il titolo IgG post-vaccinazione. Inoltre, nelle terapie depletive (solo B o B+T), le vaccinazioni andrebbero somministrate ad almeno 6 mesi di distanza dall'ultima dose del trattamento, o idealmente almeno 2 settimane prima di iniziare terapie immunorcostituenti (ATZ /CLAD), o capaci di indurre leuco e/o linfopenia persistente. Pertanto, alcune specifiche considerazioni dovrebbero essere tenute a mente per la pianificazione di strategie di vaccinazione prima, durante e dopo DMTs, con l'obiettivo di creare fiducia nell'efficacia e nella sicurezza dei vaccini, poiché la vaccinazione comunitaria può essere uno dei metodi più costo-efficaci per proteggere le persone con SM, che possono avere un aumento del rischio di morbilità e mortalità da infezioni prevenibili proprio con un vaccino ■

## Bibliografia

1. DeStefano F, Bodenstab HM, Offit PA. Principal controversies in vaccine safety in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69(4):726-31.
2. Denis F, Levy-Bruhl D. Mass vaccination against hepatitis B: the French example. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;304:115-29.
3. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258(7):1197-206.
4. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2017;264(6):1035-50.
5. Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, Hemmer B. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93(9):e908-e916.
6. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-94.
7. Lebrun C, Vukusic S; French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Française 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.
8. Riva A, Barcella V, Benatti SV, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: a Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2021;27(3):347-59.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 2013;81(10):872-6.
14. Williamson EM, Berger JR. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics. *CNS Drugs*. 2015;29(3):229-44.
15. Waubant E, Giovannoni G, Hawkes C, Levy M. Vaccines and disease-modifying treatments. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:A1-A2.
16. Public Health England. Immunisation against infectious disease (The Green Book). 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>.