

La sclerosi multipla e le vaccinazioni

"Il parere degli esperti" riguardano alcuni fra gli argomenti più importanti e dibattuti delle rispettive aree cliniche. Dato il livello di approfondimento raggiunto, i testi possono contenere termini e concetti molto complessi. L'utilizzo del [glossario](#) potrà essere di aiuto nella comprensione di questi articoli e altri contenuti del sito, più divulgativi, contribuiranno a chiarire gli argomenti trattati.

Il secolo determinante per lo sviluppo della microbiologia è il XIX, quando Pasteur mise a punto il primo vaccino vivo attenuato contro la rabbia. Da allora sono stati fatti passi da gigante in questo campo con l'eradicazione, almeno nel Mondo occidentale, di alcune malattie virali e batteriche. Nel 2006, ricordo poi anche per la trattazione che seguirà, è stato messo in commercio un vaccino per la prevenzione del cancro della cervice uterina, dovuto al Papilloma Virus (HPV).

Le infezioni, e quindi la morbilità e la mortalità conseguenti alle stesse, sono state ridotte drasticamente dalle pratiche vaccinali. Queste ultime possono, in alcuni casi, determinare eventi avversi che però è difficile attribuire con certezza ai vaccini. In ogni caso gli effetti indesiderati sono di gran lunga inferiori, per frequenza e gravità, rispetto a quelli provocati dall'infezione spontanea e la maggior parte di essi è lieve o fastidiosa, con un numero esiguo di casi seri o gravi, tali da richiedere cure mediche [1].

I vaccini contengono particelle microbiche intere o frammenti di esse, rese innocue con l'inattivazione o l'attenuazione, in modo da stimolare il sistema immune senza provocare le manifestazioni dell'infezione che si vuole prevenire.

Essi possono contenere anche altre sostanze quali [adiuvanti](#), che hanno lo scopo di sviluppare una protezione migliore e più duratura; contengono, inoltre, conservanti per garantire il prodotto finale da eventuali contaminazioni [2]. Essi agiscono inducendo una stimolazione sia della componente innata sia di quella adattativa del sistema immunitario, determinando la produzione di [anticorpi](#) in caso di risposta umorale, oppure lo sviluppo di [cellule](#) T della memoria, in grado di montare un'adeguata risposta difensiva ogni volta che l'organismo viene in contatto con il medesimo microrganismo patologico.

La sclerosi multipla (SM), tra le malattie croniche, è una patologia nella quale notoriamente è coinvolto il [sistema immunitario](#). È ovvio quindi che per le pratiche vaccinali, gli studiosi e con loro l'opinione pubblica, già da decenni, si sono posti una serie di interrogativi. Prima di tutto una vaccinazione può scatenare la [sclerosi multipla](#) o può indurre una ricaduta in pazienti con malattia nota? E poi l'utilizzo di un vaccino, in un soggetto sottoposto a un trattamento con *Disease Modifying Therapy* (DMT), che impatta in modo importante sulla modulazione del [sistema immunitario](#), è sicuro ed efficace?

I vaccini non sono associati alla sclerosi multipla e non provocano ricadute

Interazione tra farmaci modificanti la DM e vaccini

I malati di sclerosi multipla ricorrentemente domandano al neurologo di fiducia se possono sottoporsi alle vaccinazioni durante i trattamenti farmacologici con DMT. Per trattamenti di prima linea immunomodulanti come interferon-beta e [glatiramer acetato](#) non vi sono controindicazioni. Per gli altri farmaci, in particolare gli immunosoppressori di seconda linea, ci si deve attenere alle indicazioni specifiche riportate in scheda tecnica.

Come regola, i vaccini vivi attenuati dovrebbero essere evitati nelle persone affette da sclerosi multipla, e in particolare in coloro in terapia immunosoppressiva, per il rischio di sviluppo della malattia stessa. Quindi vaccini per la varicella-zoster (VZV), la febbre gialla, il morbillo, la rosolia, la parotide, il tifo, la TBC e la *Yersinia pestis* dovrebbero essere somministrati solo laddove e quando il rischio di contrarre la malattia supera i rischi connessi alla vaccinazione stessa.

Un caso particolare riguarda quei soggetti che devono intraprendere una terapia con [fingolimod](#) o [alemtuzumab](#), risultati sieronegativi per la VZV, che obbligatoriamente, devono essere vaccinati prima dell'inizio di una di quelle terapie. Tra le seconde linee, infine, si ricorda che [natalizumab](#) non comporta restrizioni.

È necessario valutare l'efficacia, e il conseguente grado di protezione, della risposta immunitaria montata dai pazienti, soprattutto in relazione al rapido aumento di terapie a disposizione che agiscono con meccanismi immunomodulanti/immunosoppressivi. Una *review* [6] ha esaminato come i farmaci impiegati nel trattamento di base della sclerosi multipla possano influenzare l'efficacia del vaccino contro l'influenza.

Infatti, per la diffusività della malattia e per il fatto che a tutt'oggi essa con le sue complicanze rappresenta un problema rilevante per la popolazione dei pazienti affetti da sclerosi multipla, sono stati effettuati diversi trial clinici che hanno valutato l'efficacia della vaccinazione antinfluenzale. In coloro che assumono interferone beta o [teriflunomide](#) la vaccinazione contro l'influenza mantiene la sua efficacia protettiva.

Piccoli lavori condotti su glatiramer acetato e fingolimod suggeriscono che il vaccino sia meno efficace, anche se il campione reclutato in quegli studi è risultato essere complessivamente basso. Uno studio multicentrico [randomizzato](#) in doppio cieco [7] condotto su fingolimod ha rilevato che quasi la metà degli individui malati di sclerosi multipla erano protetti dal vaccino contro l'influenza, rispetto ai tre quarti delle persone che non assumevano il farmaco.

Nel medesimo lavoro è stata analizzata anche la risposta a un [antigene](#) di richiamo cioè il tossoide tetanico e anche in quel caso la capacità di montare una risposta immunitaria è risultata ridotta. Per alemtuzumab, sebbene non vi siano studi, viene raccomandata la vaccinazione almeno 6 settimane prima della somministrazione del farmaco. Un piccolo lavoro caso-controllo [8] ha valutato l'immunocompetenza in coloro cui era stato somministrato alemtuzumab, attraverso la misurazione della risposta anticorpale ai diversi vaccini prima e dopo il trattamento.

I ricercatori hanno concluso che gli anticorpi sierici contro i virus comuni sono rimasti rilevabili dopo il trattamento e che veniva mantenuta la possibilità di attivare una risposta immunitaria contro nuovi antigeni dopo il trattamento con alemtuzumab. Per natalizumab in scheda tecnica sono riportati i dati di uno studio [9], da cui non è emersa una differenza significativa della risposta umorale al tossoide tetanico, come antigene di richiamo.

Non vi sono dati per [dimetil-fumarato](#), mentre nel 2018 un intervento dell'americano Amit Bar-Or all'AAN di Los Angeles ([Abstract S36.002](#)) ha mostrato l'efficacia di vaccinazioni, come tetano, influenza stagionale e pneumococco, nei pazienti con sclerosi multipla trattati con [ocrelizumab](#). I

pazienti hanno risposto positivamente ai vaccini in tutti i gruppi, ma i livelli di risposta immunitaria conferiti dai vaccini erano più bassi su tutta la linea nei pazienti trattati con ocrelizumab. Complessivamente, i risultati di questo studio confermano le attuali raccomandazioni sulla prescrizione di quel farmaco, ovvero qualora i malati richiedessero vaccinazioni, dovrebbero idealmente riceverle 6 settimane prima di ogni singola dose di farmaco (il riferimento è in particolare alla vaccinazione antinfluenzale).

Conclusioni

Al momento della diagnosi di malattia demielinizzante di un soggetto *naïve*, prima dell'inizio di una qualsiasi terapia, il curante dovrebbe sensibilizzare il soggetto a vaccinarsi. Come visto in precedenza infatti, la maggior parte delle evidenze depone per la sicurezza dei vaccini in persone affette da malattie demielinizzanti, sia circa l'insorgenza di sclerosi multipla sia per ricadute dopo una vaccinazione.

È noto, anzi, che le infezioni in questi pazienti possono aumentare il rischio di *relapse*, verosimilmente attraverso l'induzione da parte dei linfociti T della produzione di [citochine](#) pro-infiammatorie e la presenza di antigeni affini (fenomeno noto come *molecular mimicry*). Le ricadute di malattia pare non siano da correlare con la tipologia di infezione, batterica o virale, ma piuttosto con il distretto colpito, in particolare quello delle alte vie respiratorie e il gastrointestinale, mentre un ruolo minore giocherebbero le infezioni urinarie [10].

Riguardo invece la sicurezza e l'efficacia dei vaccini nei pazienti sottoposti a DMT, mentre per alcuni farmaci iniziano a essere disponibili alcune evidenze riguardanti l'impatto sull'immunocompetenza, in altri casi mancano dati sicuri. Ciò vale anche per le singole vaccinazioni, con il punto fermo che la somministrazione di vaccini vivi attenuati, da soppesare attentamente in termini di rischio benefico, dovrebbe essere effettuata prima dell'inizio in particolare di alcune terapie immunosoppressive.

[Dott. Lorenzo Capone - Responsabile Centro Sclerosi Multipla, Ospedale degli Infermi, Biella](#)

Bibliografia

1. World Health Organization. Immunization safety surveillance, 2nd edn. 2013; WHO Press, Geneva.
2. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33:492-503.
3. 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.
4. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, [et al.](#) Quadrivalent HPV Vaccination and Risk of Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. *JAMA Neurol* 2015;313(1):54-61.
5. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 2017;264:1035-50.
6. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, [et al.](#) Efficacy of vaccination against influenza in patients with multiple sclerosis: The role of concomitant therapies. *Vaccine* 2014;32(37):4730-5.
7. 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.

8. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81(10):872-6.
9. 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. *Neurol Sci* 2014;341(1-2):22-7.
10. Correale J, Fiol M, Gilmore W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology* 2006;67(4):652-9.

Fonte: <https://www.fondazione-serono.org/>