



GIORNATE INFETTIVOLOGICHE LUIGI SACCO 2018

Milano, 14-15 giugno 2018

OSPEDALE LUIGI SACCO POLO UNIVERSITARIO – ASST FATEBENEFRATELLI SACCO

TAVOLA ROTONDA: profilassi vaccinale in popolazioni speciali

SCLEROSI MULTIPLA

Dott. Agostino Riva

Dipartimento di Infettivologia

Ospedale Sacco

Milano

Dott.ssa Lucia Moiola

Dipartimento di Neurologia- Centro Sclerosi Multipla

Ospedale San Raffaele

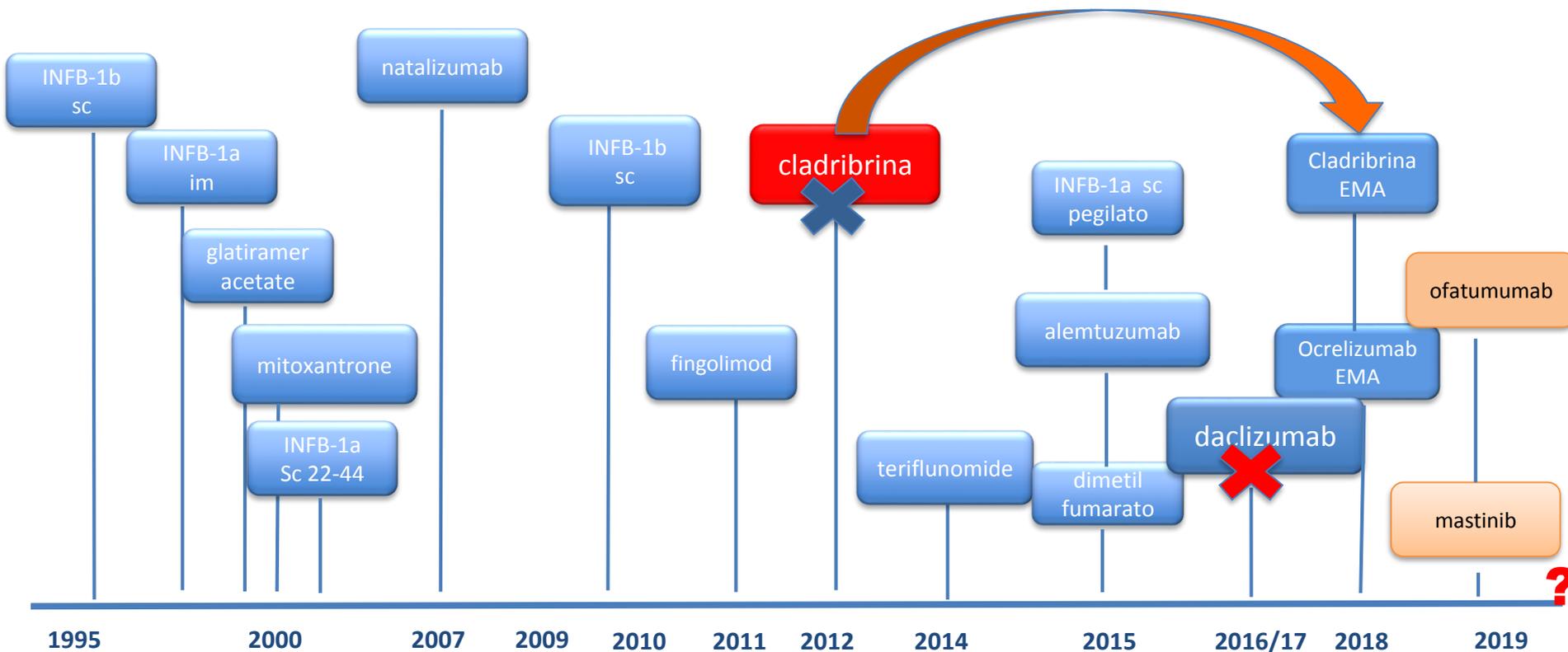
Milano

Disclosures

Dichiaro di aver ricevuto onorari come relatore a congressi e per advisory boarding negli ultimi due anni da parte di:

- Biogen-Idec
- Merck-Serono
- Sanofi-Genzyme
- Novartis
- TEVA

Timeline of DMDs in MS



Terapie approvate

FASE III in corso

X RITIRATO

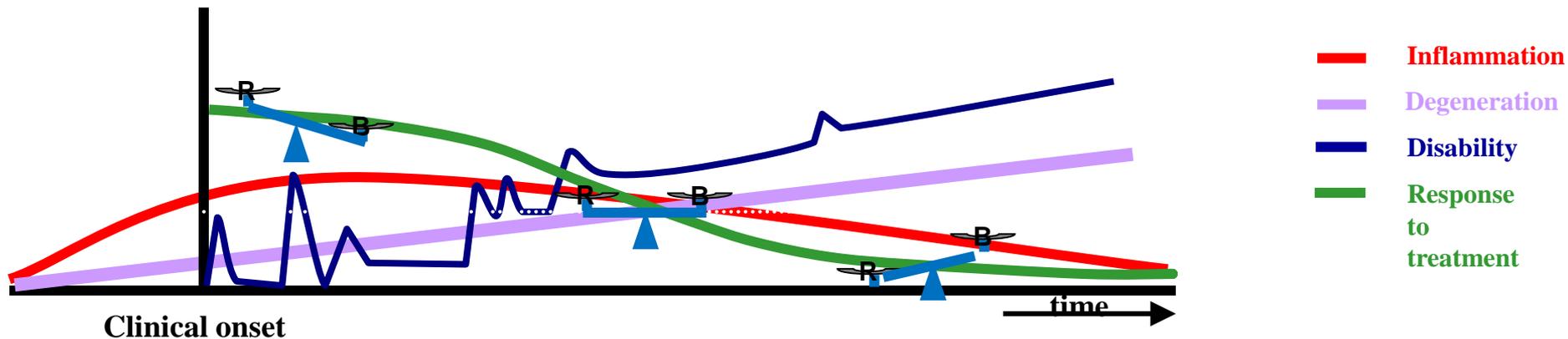
**Prima aa 90:
Assenza di farmaci**

**Attualmente:
> di 13 farmaci**

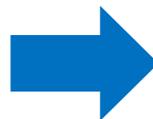
Time is Brain:

massimizzare i benefici e minimizzare i rischi

- Diagnosi precoce (RIS/CIS)
- Trattamento precoce
- Non disponibili trattamenti efficaci per le forme progressive soprattutto nelle fasi tardive
- **VALUTARE caso per caso BILANCIO RISCHIO/BENEFICIO** di un trattamento in un preciso momento della storia clinica di un determinato pz → scelta di farmaci potenti con potenziali EA se necessari in fase precoce



FARMACO POTENTE



“risk management plan (RMP)”

insieme di attività e interventi volti a *prevenire* o *ridurre* la probabilità dell'occorrenza di un evento avverso o a ridurre la severità nel caso in cui si verifichi

IMPORTANTE: **Farmacovigilanza**

Ampio panorama terapeutico

Occorrono **maggior conoscenze** su:

- *Meccanismi di azione*
- *Durata di azione e necessità di wash out per passaggi ad altre terapie*
- *Interazione con altri farmaci*
- *Effetti collaterali ed eventi avversi, per riconoscerli e trattarli precocemente*

Rischio infettivo



**Consensus sulla prevenzione
e la gestione delle infezioni
nei pazienti con SM
in trattamento con farmaci
biologici e non biologici**

Milano, 5-6 Aprile 2018

Consensus infettivologica



Razionale: > frequenza infezioni nella popolazione SM
ampio panorama terapeutico → destato interesse per le infezioni

Obiettivi: - determinare la rilevanza dell'**impatto di agenti infettivi sul trattamento della SM**
limitazioni/esclusione/ritardi da essi imposte al trattamento della SM
- redigere linee di raccomandazione congiunte per interventi di **prevenzione, profilassi farmacologica e gestione di trattamenti opportuni per i diversi agenti patogeni**

6 topics individuati

Vaccini e carta di identità infettivologica
V. Barcella, S. Benatti

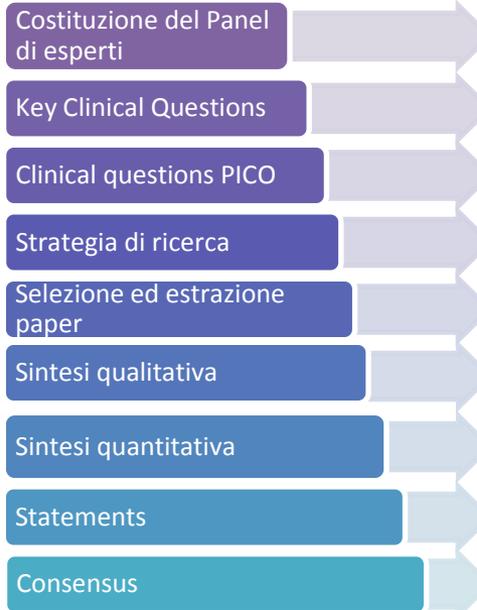
PML e Meningoencefaliti
R. Capra, P. Cinque, S. Gerevini, L. Moiola

Infezioni delle vie urinarie e da HPV e
Infezioni tessuti cutanei
M. Fasolo, M. Origoni, C. Tortorella

Infezione vie respiratorie, TBC e Influenza
F. Franzetti, L. Prosperini

Epatiti e Infezioni gastrointestinali
M. Puoti, M. Zaffaroni

Infezioni Opportunistiche, Listeria,
Infezioni herpetiche
L. Meroni, M. Capobianco, S. Gerevini



MINIBOARD di infettivologi e e neurologi
suddivisi in gruppi per analisi di topics

In risposta a precisi quesiti

Ricerca letteratura inerente
con key words (Springer)

Selezione e lettura articoli, risposta
alle domande e formulazione di
statements per ogni argomento

Successiva sintesi qualitativa e
quantitativa (grading e metanalisi)
da parte agenzia Hippocrates

Carta d'identità infettivologica



Anamnesi Familiare, Fisiologica (luogo di nascita) e **Lavorativa** (tipo di professione); **Remota e Prossima**: viaggi, pregresse infezioni e vaccinazioni

Sierologia

- **Sierologia per varicella zoster**: se negativi obbligatoria/consigliata la vaccinazione
- **Sierologia per infezione da HBV e HCV**: infezioni attive o croniche → collaborazione con infettivologo, trattamento di *profilassi o per infezione attiva* → poi con tempi diversi inizio di tp IS
- **Sierologia per JCV** con Stratify
- **Sierologia per HIV**

Screening per infezione tubercolare attiva o latente: collaborazione con infettivologo, trattamento *profilassi per TBC latente* e *terapia per TBC attiva*: poi possibile dopo tempi diversi inizio tp IS

Screening per HPV

- **Donne**:
 - *se solo positività per HPV senza lesioni al pap test* → possibile terapia IS e monitoraggio ogni 6 mesi
 - *se patologia da HPV con lesioni pap test e colposcopia* → trattamento e poi terapia IS
- **Uomini**:
 - *se omosessuali*: visita proctologica con anoscopia, istologia e biologia molecolare per HPV-DNA → trattamento o meno come per donne

Vaccini

- Valutare sin dalla diagnosi di SM: **carta vaccinale** → eseguire quelli mancanti ed eseguire vaccini utili tipo HPV



Infezioni e trattamento

	Infezioni vie respiratorie	TBC	Infezioni GE	Epatiti	HSV/VZV	CMV	Candidiasi mucocutanea	Listeriosi	Criptococchi	HPV	PML
OLD INJECTABLE DMD						GA (casi)					
DMF			X								X
TERI		X (casi)			X	X					
FTY	X				X				X		X
NAT	X				X		X		X		X
ALEM	X	X (casi)	X		X	X	X	X		X	
OCRE		X									
RTX					X	X	X				
CLA		X (casi)			X						

Terapie immunomodulanti: interferoni e glatiramer acetato



1996-1999 → approvati i primi farmaci **IMMUNODULANTI**: **interferoni** s.c./i.m. e **glatiramer acetato** s.c.

→ Shift da helper 1 a helper 2, aumento citochine antiinfiammatorie....

INTERFERONI:

Rischio infettivologico a breve e a lungo termine → non vi è un aumentato rischio rispetto a popolazione generale

GLATIRAMER ACETATO:

Rischio infettivologico a breve e a lungo termine → non vi è un aumentato rischio rispetto a popolazione generale

Teriflunomide: farmaco orale



2013-2014 → 2° farmaco orale: 7mg/die → **IS SELETTIVO**: inibisce in modo selettivo e reversibile enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi (DHO-DH), necessario per sintesi de novo della pirimidina → riduce proliferazione cellule in divisione

Rischio infettivologico a breve termine:

lieve aumento generale (2,2% gravi di cui 0,2% opportunistiche): nasofaringite, IVU, URTI, gastroenteriti virali, casi di **TBC**, infezioni herpetiche

Rischio infettivologico a lungo termine (dati dai CT, troppo breve osservazione nel postmarketing):

Rimane identico come breve termine

Dimetilfumarato: farmaco orale



2014-2015 → 3° farmaco orale: 240 mgx2/die → meccanismo d'azione non noto: effetto immunomodulante attivando la via dell'Nrf2 e effetto neuroprotettivo attraverso azione sui R nicotinici a livello cerebrale

Rischio infettivologico a breve termine:

Infezioni simili al placebo o popolazione generale (ma solo 2% gravi): nasofaringite, IVU, influenza

Rischio infettivologico a lungo termine (dati dai CT, troppo breve osservazione nel postmarketing):

PML → Sino ad ora **casi di PML solo 5/300000** trattati, correlati a linfopenia di grado 3

Se sospetto PML → insegnamenti da NAT: immediata sospensione farmaco e FU stretto per decidere in caso di IRIS trattamento con steroidi ev

Natalizumab: 1° anticorpo monoclonale



2006-2007 → 1° mAb.: 300 mg ev ogni 28 gg → *blocca a4 integrina e quindi ingresso linfociti nel SNC è farmaco sequestrante*

Rischio infettivologico a breve termine:

- IVU
- Polmoniti
- Faringiti, sinusiti
- Riattivazione erpetica (HSV/VZV)

Severe Cytomegalovirus Gastritis During Natalizumab-Mediated Immunosuppression

Stephen P. Persaud, MD, PhD¹; Adil Hassan²; Anjum Hassan, MD³; and Tariq Hassan, MD⁴

Rischio infettivologico a lungo termine:

- ***Meningiti ed encefaliti da HSV e VZV***
- Riattivazione massiva EBV
- Necrosi retinica acuta da HS o HZ
- Diarrea da Cryptosporidium
- Gastrite da CMV
- ***Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)***

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Neuroimmunology

ELSEVIER journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneuroim

Short communication

Massive intracerebral Epstein-Barr virus reactivation in lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal

Barbara Serafini ^a, Eleonora Scorsi ^a, Barbara Rosicarelli ^a, Valérie Rigau ^b, Eric Thouvenot ^{c,d}, Francesca Aloisi ^{a,*}

Stratificazione del rischio:

- Sieropositività per JCV e titolo
- Durata del trattamento
- Precedente terapia con IS

ANTI JCV +					
Durata NTZ	Index Neg	< 0.9	0.9 -1.5	> 1.5	IS + IMMUNOS.
1 -12 MESI	1/10000	1/10000	1/10000	1/5000	1/3330
13 -24 MESI	1/10000	1/10000	1/3330	1/1100	1/2500
25 - 36 MESI	1/10000	1/5000	1/1250	1/330	1/250
37 - 48 MESI	1/10000	1/2500	1/500	1/140	1/125
49 - 60 MESI	1/10000	1/2000	1/500	1/125	1/125
61 - 72 MESI	1/10000	1/1660	1/330	1/100	1/160

PML: diagnosi e “trattamento”

Obiettivo → DIAGNOSI PRECOCE PRECLINICA

1) **Paziente sintomatico**: se il paziente in **NAT JCV-positivo** si presenta in **PS/ambulatorio con nuovi sintomi** anche non ben definiti → trattare il pz come se avesse PML → NAT risposta quasi nel 100% casi

2) **Paziente asintomatico**: se alla RM **una qualsiasi nuova lesione** deve essere considerata potenzialmente “da PML”

→ **MRI individua le lesioni da PML numerosi mesi** prima di manifestazione clinica e di riscontro nel CSF di JCV DNA

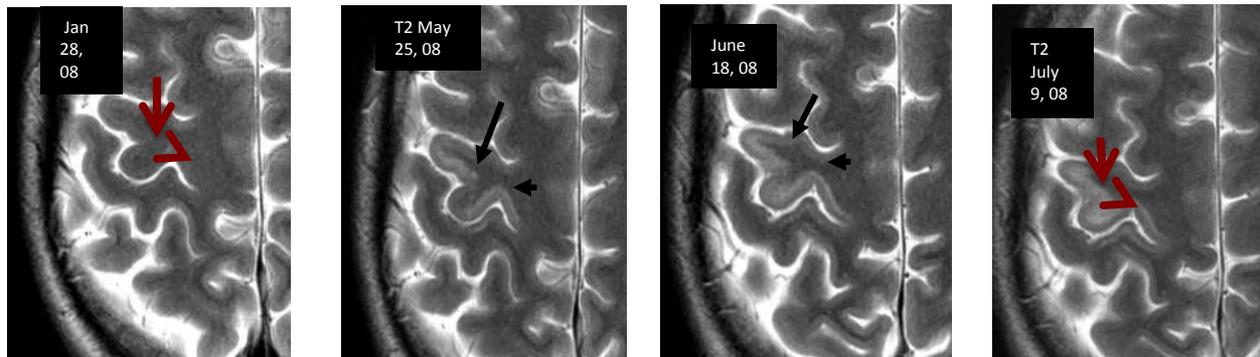
- La dimensione della lesione è indicativa della durata preclinica dell’infezione
- La sintomatologia clinica non è fondamentale per la diagnosi di PML
- La diagnosi presintomatica tramite MRI e di conseguenza un trattamento precoce migliora l’outcome della PML

Per le due situazioni → LAVORO DI WORK UP IMMEDIATO:

- Sospensione immediata delle infusioni
- Ripetizione RM se non fatta con tutte le sequenze richieste
- Esame CSF: ricerca copie JCV-DNA → **in fase iniziali anche negatività**, non esclude diagnosi

SE CONFERMA PML: no ripresa NAT, no PLEX salvo rari casi (somministrazione ravvicinissima di NAT), stretto monitoraggio clinico e RM, steroidi solo se immunoricostruzione patologica ossia IRIS (peggioramento clinico e neuroradiologico)

“Vigilanza radiologica è meglio di vigilanza clinica”



Fingolimod: farmaco orale



2011 → 1° farmaco orale: 5mg/die: è un modulatore del recettore della sfingosina-1-fosfato e *determina homing dei linfociti nei linfonodi* → è farmaco sequestrante

Rischio infettivologico a breve termine:

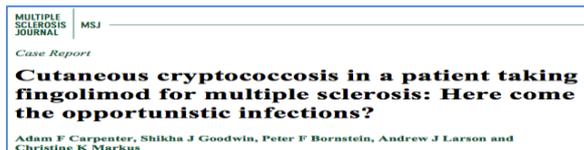
Infezioni: soprattutto vie aeree (bronchiti, polmoniti) e **riattivazioni erpetiche**

Rischio infettivologico a lungo termine:

Infezioni: lieve aumento spt **infezioni erpetiche**, bronchiti, polmoniti

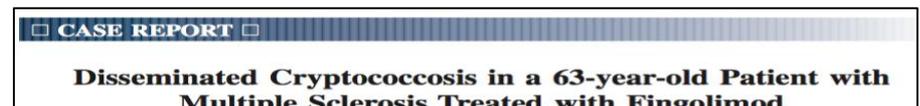
Infezioni opportunistiche:

- **PML**: 19 PML (NON successivi a natalizumab) su > 220000 pazienti. Il rischio è di 1:14500 (dati on file)
- Rari ma descritti casi di **criptococcosi** cutanea anche disseminata, criptococcosi meningea



Case report
Hepatitis C virus (HCV) reactivation during fingolimod treatment for relapsing and remitting multiple sclerosis

Asako Tagawa^{a,*}, Tomoko Ogawa^a, Syuichi Tetsuka^a, Mieko Otsuka^a, Ritsuo Hashimoto^a, Hiroyuki Kato^a, Katsuyoshi Ando^b, Hiroki Tanabe^b



Alemtuzumab: 2° anticorpo monoclonale



2014-2015 → 2° mAb ev: 12 mg ev/die x5 gg primo anno e 12 mg/die per 3 gg secondo anno

È un mAb anti-CD52 → depleta completamente i linfociti B e T → probabile reset del sistema immunitario

Rischio infettivologico a breve termine: 71% spt nel primo mese dopo ciascun ciclo, maggior parte grado lieve-moderato, severo < 3%

Rischio infettivologico a lungo termine: cala negli anni successivi sino al 40% di cui 2,7% gravi

Infezioni comuni IVU, infezioni delle vie aeree...

Infezioni «speciali»

- Maggior frequenza di **infezioni erpetiche** → **PROFILASSI CON ACYCLOVIR 200 mg X2** dal 1 giorno per almeno 28 gg → riduzione rischio da 2,8 a 0,5% nei CT
- **casi di Listeriosi (anche meningite) spt nel 1 mese** → dieta anti-Listeria; lavare bene verdure crude; pulizia utensili e, inoltre, lavarsi bene le mani, frigorifero a 4C **NB** 1 mese prima e 1 mese dopo ciascun ciclo di ALEM
- **Infezioni fungine** di tipo mucocutaneo, non sistemiche nei CT
- rari casi di **TBC**
- rari casi infezione da **HPV** con casi di displasia (2% CT)
- non descritti casi di PML

A case of listeriosis in a multiple sclerosis patient treated with alemtuzumab: a strict clinical and laboratory monitoring can help to make early diagnosis and avoid related meningitis

L. Moiola, S. Guerrieri, M. Pisa, V. Martinelli, G. Comi



Pulmonary *Nocardia beijingensis* infection associated with the use of alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis
Marwan Sheikh-Taha et al, MSJ 2017

Acute respiratory distress syndrome following alemtuzumab therapy for relapsing multiple sclerosis
Keh Yann, et al MSJ 2017

Listeria Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis—Report of Two Cases

Daniela Rau¹, Michael Lang², Andreas Harth³, Markus Naumann⁴, Frank Weber³,

Ocrelizumab: anticorpo monoclonale



2017 → 4° mAb ev: 600 mg ev ogni 6 mesi

È un mAb anti-CD20 umanizzato → depleta completamente i linfociti B

Rischio infettivologico a breve termine:

- Infezioni alte (40-49%) e basse (8-10%) vie respiratorie sinusiti, faringiti, IVU, candidosi
- **Riattivazioni erpetiche** (5-6%)
- Infezioni della cute (14%)

Rischio infettivologico a medio termine (mancano dati a lungo termine):

lieve aumento spt infezioni erpetiche, bronchiti, polmoniti → ipogammaglobulinemia, neutropenia

non descritte infezioni opportunistiche, no casi di PML

Drugs (2017) 77:1035–1041
DOI 10.1007/s40265-017-0757-6

ADISINSIGHT REPORT

Ocrelizumab: First Global Approval

James E. Frampton¹

Rituximab: anticorpo monoclonale off label

È un mAb anti-CD20 chimerico: meccanismo di azione, usato off label per NMO e SM

Rischio infettivologico a breve e lungo termine: simili a OCRE

Rischio infettivologico a lungo termine

Rischio PML in AR: 1:30000

Riattivazione HBV

Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis
Y. Tien¹, H. Yen², Y. Chiu³ volume 35, 2017

Cladribina: farmaco orale



2017 → 5° farmaco orale (dati da >2700 pts CT osservati per 10 aa), approvazione EMA

3,5 mg/kg il 1° anno in pochi gg primo e secondo mese e uguale dosaggio il 2° anno

Meccanismo di azione: CLA si accumula nelle cellule perché resistente a degradazione da ADA e così riduce conta T e B linfociti per apoptosi

Rischio infettivologico a breve termine:

- Lievi-moderate: nasofaringiti, alte vie aeree, IVU, influenza, bronchiti...) responsive a trattamenti e severe → 0,5%
- *No aumento rischio infettivo* tranne per **riattivazioni erpetiche**: 2,3% → ma senza disseminazione e con > frequenza se linfopenia grado 3-4

Rischio infettivologico a lungo termine (dati a lungo termine solo dei CT)

- Lieve aumento *infezioni opportunistiche* spt **fungine** ma spt cutanee o mucocutanee spt se linfopenia di grado 3-4, trattabili (ECTRIMS 2016, 2017)
- Lieve aumento *infezioni* da *herpes zoster* ma spt monomero e trattabile, spt se linfopenia di grado 3-4 (dati ECTRIMS 2016, 2017) → se linfopenia di grado 4 profilassi anti-erpetica
- TBC, HBV
- Non descritte *PML*

