

Išsėtinė sklerozė, gripo virusinė infekcija ir vakcinacija

I. Urbelis*

R. Kizlaitienė**

*VGPUL Nervų su galvos smegenų kraujotakos sutrikimais skyrius

**VUL Santariškių klinikos, Neurologijos centras

Santrauka. Straipsnyje pateikiami duomenys apie išsėtinę sklerozę (IS), jos paūmėjimų ryšį su gripo virusine infekcija bei vakcinacijos saugumą. Paaiškinti pagrindiniai molekulinės mimikrijos principai ir nurodytos pagrindinės autoimuninės ligos išsivystymui būtinos sąlygos, tokios kaip autoreaktyvių T ar B ląstelių atsiradimas, pakankamas autoantigenų kiekis, aktyvuojantys autoreaktyvias T ar B ląsteles citokinai ir sutrikusi T ląstelių autoimuninius procesus kontroliuojanti funkcija. Aprašomi etiopatogenetiniai IS paūmėjimų gripo virusinės infekcijos metu mechanizmai ir apžvelgiami atliktų ir literatūroje paskelbtų tyrimų rezultatai, kurie įrodė išsėtinės sklerozės paūmėjimų padidėjusią riziką gripo virusinės infekcijos metu ir paneigė vieną iš mitų, kad vakcinacija nuo gripo padidina ligos paūmėjimų riziką. Apibendrinti naujaisi gripo vakcinos imunogeniškumo tyrimai sergant išsėtine skleroze ir gripo vakcinacijos imunogeniškumas, taikant IS eigą modifikuojantį gydymą. Apžvelgtos imunizacijos prieš gripą sergant išsėtine skleroze rekomendacijos, kurių šiuo metu oficialiai laikomasi ir kurios Amerikos neurologų akademijos 2002 metais buvo paskelbtos bei Išsėtinės sklerozės klinikinių praktinių rekomendacijų tarybos patvirtintos.

Raktažodžiai: gripo vakcina, gripo virusinė infekcija, vakcinacija, išsėtinė sklerozė, išsėtinės sklerozės paūmėjimų rizika.

Neurologijos seminarai 2006; 10(30): 213–216

ĮVADAS

Įtraukus vakciną į nacionalines skiepų programas ir šalyse vykdant masinę vakcinaciją, bet kurią ligą, kuria suserama amžiuje, artimame skiepams atlikti, buvo pradėta sieti su žalingu vakcinacijos poveikiu. Taip atsitiko su kokliušo, difterijos ir stabligės vakcina (DTPw), kuri įskiepijama pirmais ir antrais kūdikių gyvenimo metais. 1970 m. buvo paskelbti straipsniai ir iškelta hipotezė apie tariamą ryšį tarp šios vakcinos įskiepijimo ir encefalopatijos išsivystymo [1]. Taip atsitiko ir tymų, parotito ir raudonukės (MMR) kombinuotai vakcinai, kuri buvo apkaltinta sukelti vaikams autizmą, dažniausiai pasireiškiantį antraisiais gyvenimo metais, t. y. būtent tada, kai įskiepijama ši vakcina [2]. Šiuo metu priskaičiuojama daugiau nei 20 tariamų ryšių tarp įskiepytų vakcinų ir ligų. Buvo teigta, kad, skiepijantis vakcinomis, padidėja rizika susirgti išsėtine skleroze (IS), cukriniu diabetu, bronchine astma, o kai kurie teiginiai, pvz., jog vakcinacija di-

dina žiaurių nusikaltimų skaičių, atrodo tiesiog absurdiškai [3].

Visuomenė ir medicinos darbuotojai šiais tariamais ryšiais tiki netgi tada, kai yra pakankamai įrodymų, paneigiančių priežastinį ryšį tarp vakcinos ir ligos. Tokia nuomonė ypač paplitusi, jei kalbama apie ligas, kurių etiologiniai faktoriai yra nežinomi, žinomi tik iš dalies arba jų yra daug. Tokiomis aplinkybėmis ypač sunku įrodyti, kad vakcinacija ir liga, išsivystanti panašiu metu, neturi priežastinio ryšio.

Nežinojimas ar faktų iškraipymas kelia abejonių ne tik dėl vakcinacijos tikslingumo, efektyvumo, bet ir įvairių kalbų apie jos galimą „pavojingumą“ ar net „žalą“. Tai ypač turi įtakos visuomenės nuomonei, apsisprendimui skiepytis ir, galiausiai, infekcinių ligų, kurios gali būti kontroliuojamos vakcinomis, buvusiems didžiuliams protrūkiams, registruotiems Anglijoje, Prancūzijoje, Japonijoje ir kitur [4, 5]. Remiantis pasaulyje atliktų tyrimų duomenimis apie išsėtinę sklerozę ir gripo virusinę infekciją, mūsų straipsnio tikslas būtų apžvelgti pagrindinius teiginius:

1. Gripo virusinė infekcija, kaip galimas IS paūmėjimų trigeris.
2. Imunizacija gripo vakcina, kaip galimas IS paūmėjimų trigeris.
3. Gripo vakcinos efektyvumas sergant IS.

Adresas:

Irmantas Urbelis

VGPUL Nervų su galvos smegenų kraujotakos sutrikimais skyrius

Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius

GRIPŲ VIRUSINĖ INFEKCIJA, KAIP GALIMAS IS PAŪMĖJIMŲ TRIGERIS

Išsėtinės sklerozės etiologija iki šiol nėra visiškai aiški. Įdomu tai, kad 1868 metais pirmasis išsėtinės sklerozės simptomus aprašė garsusis prancūzų gydytojas Jean Martin Charcot, dirbęs Paryžiuje Salpetriere ligoninėje, o netrukus, jau po 20-ies metų, vienas jo žymiausių mokinių Pierre Marie įtarė, kad šią ligą gali sukelti infekcija. Šiandien, praėjus daugiau nei 100 metų, iširta daugybė virusų ir skirtingų infekcijų, kurios, kaip buvo manoma, galėjo būti IS priežastis, tačiau jų priežastinis ryšys nėra įrodytas.

Šiuo metu manoma, kad IS yra autoimuninė liga, pasireiškianti žmonėms, turintiems genetinę predispoziciją [6]. IS skiriamasis patomorfologinis požymis yra mielino mažėjimas centrinėje nervų sistemoje. Manoma, kad nežinomi aplinkos faktoriai ir įvairios infekcijos gali būti ligos išsivystymo ar paūmėjimų (recidyvų) priežastis. Mechanizmus, kuriems vykstant mikroorganizmai gali sukelti autoimunines ligas, aiškina populiarī šiuo metu **molekulinės mimikrijos** teorija. Evoliucijos eigoje biologiniai organizmai tarpusavyje yra pasidaliję genų dalimis, todėl kai kurie mikroorganizmai sintezuoja baltymus, labai panašius į žmogaus organizme esančius baltymus. Imuninė sistema, atpažinusi tokį mikroorganizmo baltymą, kaip svetimą žmogui, dėl imuninės sistemos disreguliacijos ir molekulinės mimikrijos, pradeda gaminti autoantikūnus, nukreiptus į savo organus taikinius, kuriuose yra panašūs baltymai, ir juos pažeidžia [7, 8]. Tačiau, kad išsivystytų autoimuninė liga, vien to nepakanka. Būtinės keturios sąlygos. Pirmą, turi atsirasti autoreaktyvios T ar B ląstelės. Antra, kad autoreaktyvios ląstelės pradėtų bręsti ir dalintis, autoantigenai turi atsirasti pakankamais kiekiais. Trečia, reikalingi citokinai, aktyvuojantys autoreaktyvias T ar B ląsteles. Ketvirta, turėtų būti sutrikusi T ląstelių autoimuninius procesus kontroliuojanti funkcija [9, 10]. Tik esant visoms keturioms šioms sąlygoms gali išsivystyti autoimuninė liga. Kalbant apie IS ir gripo vakciną, antroji sąlyga ypač svarbi. Ji yra užtikrinama tik esant pakankamam antigenų kiekiui, t. y. šiuo atveju turi būti pakankamas gripo viruso baltymo, panašaus į mielino bazinį proteiną (MBP), kiekis. Natūralios infekcijos metu antigenų skaičius dėl viruso replikacijos yra daugiau nei 10 000 kartų didesnis nei po imunizacijos. Antra vertus, gripo vakcina neturi viruso, galinčio replikuotis. Todėl, šiuo požiūriu, vakcinacija IS paūmėjimų rizikos didinti negalėtų, priešingai nei natūrali infekcija, kuri gali didinti IS paūmėjimų riziką [11]. Išsėtinės sklerozės metu aktyvuotos autoreaktyvios T ląstelės infiltruoja centrinę nervų sistemą, sukelia autoantigenų – mielino pagrindinio baltymo (MPB) ir mielino oligodendrocitų baltymo (MOB) – destrukciją ir demielinizaciją [12].

Pirmą kartą eksperimentinis molekulinės mimikrijos modelis, lemiantis autoimuninį nervų sistemos pažeidimą hepatito B virusais, eksperimentiškai buvo įrodytas 1985 metais [13]. Tai patvirtino teiginį, kad hepatito B virusas turi imunogeniškų baltymų, panašius į CNS randamus baltymus. Kadangi A tipo gripo virusas taip pat turi baltymus,

panašius į žmogaus MPB [14], todėl buvo teigta, kad gripo virusinė infekcija sergančiam IS gali provokuoti paūmėjimus.

J. De Keyser ir bendraautorai, norėdami išsiaiškinti, ar gripo virusinė infekcija gali sukelti demielinizuojančio susirgimo paūmėjimus 6 savaičių laikotarpiu po infekcijos, paštu, naudodami klausimyną, apklausė sergančiuosius IS. Iš pacientų, sergančių IS recidyvuojančia remituojančia eiga ir susirgusių gripo virusine infekcija, net 33% pažymėjo paūmėjimus [13]. Kiek anksčiau Sibley apskaičiavo, kad IS paūmėjimų dažnis po bendros virusinės infekcijos yra iki 2,8 karto didesnis [15]. Buljevac ir kiti tyrė ir stebėjo 73 pacientus, sergančius IS, vidutiniškai 1,7 metų. Rizikos periodas paūmėjimams po virusinės infekcijos, kaip ir Sibley tyrimo metu, buvo pasirinktas iki 7 savaičių. Jei pacientui atsirasdavo virusinės infekcijos ar ligos paūmėjimo simptomų, juos vizito metu per tris dienas patvirtindavo arba paneigdavo gydytojas. Tyrimo metu registruoti 167 virusinės infekcijos ir 145 IS paūmėjimų atvejai. IS paūmėjimų dažnis rizikos periodo metu po virusinės infekcijos buvo 2,1 karto didesnis, lyginant su kontroliniu periodu. Įdomu tai, kad, analizuojant vien tik ilgai (> 3 sav.) trunkančius paūmėjimus, paūmėjimų dažnis išaugo net iki 2,7 karto [16]. Kitoje studijoje tirtas 41 ligonis, sergantis IS. Čia ieškota ryšio tarp ūmios viršutinių kvėpavimo takų virusinės infekcijos (ŪVKTVI) ir IS paūmėjimų stebint ligonius 15 mėnesių. Priimtas rizikos laikotarpis buvo 2 savaitės iki ir 2 savaitės po ŪVKTVI. Virusinės infekcijos sukėlėjas identifikuotas serologiniais tyrimais (B tipo gripo virusas, adenovirusas, respiracinis sincitinis virusas) ir tirtas antikūnų titro augimas. IS paūmėjimai rizikos laikotarpiu buvo 2 kartus dažnesni lyginant su ne rizikos laikotarpiu. Didžioji dalis IS paūmėjimų registruota per pirmas dvi savaites po ŪVKTVI. Be to, šiame tyrime nustatyta iki 3,4 karto didėjanti IS paūmėjimų rizika, jei virusinė infekcija patvirtinta serologiškai, lyginant su serologiškai nepatvirtinta ŪVKTVI [17].

Apžvelgiant atliktus tyrimus ir jų rezultatus, ryšys tarp infekcijos ir IS paūmėjimų yra akivaizdus. IS paūmėjimo mechanizmas infekcijos metu aiškinamas ligonio imuninės sistemos ir virusinių superantigenų sąveika, dėl kurios stimuliuojama prouždegiminių citokinių, tokių kaip IFN- γ , kurie aktyvuoja imuninę sistemą, sekrecija [18].

IS PAŪMĖJIMAI PO GRIPŲ VAKCINOS ĮSKIEPIJIMO (IMUNIZACIJA GRIPŲ VAKCINA, KAIP GALIMAS IS PAŪMĖJIMŲ TRIGERIS)

Kaip minėta anksčiau, yra tikėtina, kad gripo vakcinose esantis A tipo virusas gali būti kandidatas, sukeliantis „molekulinės mimikrijos“ mechanizmus centrinėje nervų sistemoje. Nustatyta, kad gripo A virusas turi baltymų, panašius į mielino bazės baltymą. Todėl atlikta keletas tyrimų, kuriuose norėta nustatyti, ar gali gripo vakcinacija sukelti IS paūmėjimus, ar net būti susijusi su pačios ligos atsiradimu.

Lentelė. Rekomendacijų lygiai ir jų apibūdinimas

Rekomendacijos lygis	Apibūdinimas
A	Pripažinta kaip efektyvu, neefektyvu ar kenksminga (ar nustatyta kaip naudinga / prognozuojama ar nenaudinga / prognozuojama) aptariamai būklei apibrėžtai populiacijai.
B	Tikėtinaai efektyvu, neefektyvu ar kenksminga (ar nustatyta kaip tikėtinaai naudinga / prognozuojama ar nenaudinga / prognozuojama) aptariamai būklei apibrėžtai populiacijai.
C	Galimai efektyvu, neefektyvu ar kenksminga (ar nustatyta kaip galimaai naudinga / prognozuojama ar nenaudinga / prognozuojama) aptariamai būklei apibrėžtai populiacijai.
U	Duomenys nepakankami ar prieštaringi. Esamos žinios, gydymas yra neįrodyta.

2003 m. paskelbtas De Stefano tyrimas, kuriame norėta nustatyti sąsajas, jei tokios yra, tarp vakcinacijos ir IS pasireiškimo. Ištyrus 440 pacientų, sergančių IS, ir 950 kontrolinę 18–49 metų amžiaus asmenų grupę, rizikos padidėjimo atsirasti IS ar optiniam neuritui po vakcinacijos nenustatyta. Tokia apskaičiuota rizika buvo tik 0,8 [19].

Norint patvirtinti ar paneigti IS paūmėjimų atsiradimo po gripo vakcinos įskiepijimo ryšį, atlikta apie 11 tyrimų. Jau minėtoje De Keyser studijoje nustatyta, kad tik 5% pacientų, sergančių IS, po gripo vakcinos įskiepijimo konstatuoti ligos atkryčiai 6 savaičių laikotarpiu. Tuo tarpu po gripo virusinės infekcijos jų registruota net 33% pacientų [14]. Kitoje studijoje buvo tirti 643 tiriamieji, sergantys IS su paūmėjimais. Buvo lyginta ligos paūmėjimų atsiradimo rizika tarp sergančiųjų 2 mėn. laikotarpiu skiepytų gripo vakcina su neskiepytais ir sergančiais IS. Šis tyrimas neįrodė ryšio tarp gripo vakcinos ir paūmėjimų. Gauta reliatyvi IS paūmėjimų rizika po gripo vakcinos įskiepijimo tik 1,08 [20]. Atlikta ir daugiau studijų, kurios įrodė vakcinacijos prieš gripą saugumą sergantiems IS. Be to, tai patvirtina atlikti imunologiniai tyrimai. Tiriant 180 pacientų, sergančių IS, nestebėta specifinių T limfocitų stimuliacijos prieš mielino bazės baltymą, tuo tarpu ši patogenetinė IS išsivystymo ir paūmėjimų reakcija nustatyta po gripo virusinės infekcijos [14]. Moriabadi ir bendraautoriai sergantiems IS T specifinių limfocitų stimuliacijos padidėjimo prieš MPB ir mielino oligodendrocitų baltymus (MOB) tiriamuoju laikotarpiu, 4 savaites po vakcinacijos, nenustatė. Tuo tarpu specifiniai T limfocitai po natūralios infekcijos buvo nustatyti [21].

GRIPU VAKCINOS EFEKTYVUMAS SERGANTI IS

Tyrimų, kuriuose tirtas gripo vakcinos efektyvumas sergantiems IS, nėra daug. Tačiau keletas jų įrodo vakcinos imunogeniškumą ir iš to galima daryti išvadą, kad vakcinacija yra efektyvi. Moriabadi ir bendraautorių tyrime buvo tirti imunogeniškumo rodikliai ligoniams, sergantiems IS, prieš ir praėjus 2 bei 4 savaitėms po gripo vakcinos įskiepijimo. Nustatyta, kad tiek reaktyvių T limfocitų, gaminančių prieš gripą specifinius INF- γ , skaičius, tiek ir antikūnų prieš hemagliutininą koncentracija, lyginant prieš ir 2 savaites po vakcinacijos, skyrėsi statistiškai patikimai [21]. Šie rezultatai patvirtino Miller ir bendraautorių atliktos

multicentrinės studijos rezultatus, kurie parodė humoralinio imuniteto prieš gripą stimuliaciją po vakcinacijos IS sergantiems ligoniams [22].

Kadangi sergantiems IS šiuo metu imunomoduliuojantis gydymas tampa terapijos standartu, ištirtas ir gripo vakcinos efektyvumas, vartojant beta interferonus (INF- β). Hemagliutinacijos inhibicijos titras sergantiems IS ir vartojantiems INF- β po vakcinacijos padidėjo daugiau nei 2 kartus – 76%, daugiau nei 4 kartus – 50% ligonių. Šie vakcinos imunogeniškumo rodikliai statistiškai patikimai nesiskyrė nuo ligonių, nevartojančių INF- β . Šis tyrimas įrodo, kad imunomoduliacinė terapija vakcinacijos efektyvumui įtakos neturi [23].

VAKVINACIJOS PRIEŠ GRIPĄ SERGANTI IS REKOMENDACIJOS

2002 metais Amerikos neurologų akademija apibendrinė tyrimus apie išsėtinę sklerozę ir imunizaciją, įvertino jų rezultatus bei paskelbė rekomendacijas [24].

1. Ar vakcinomis kontroliuojamos ligos didina IS paūmėjimų riziką? Šiuo metu yra aiškūs įrodymai, kad infekcijos laikotarpiu padidėja IS paūmėjimų rizika. **(Rekomendacijos lygis A)**

2. Ar vakcinacija padidina IS paūmėjimų riziką? Šiuo metu yra aiškūs įrodymai, kad vakcinacija prieš gripą IS paūmėjimų rizikos nepadidina. **(Rekomendacijos lygis A)**

3. Ar vakcinų efektyvumas sergantiems IS yra toks pat kaip ir bendroje populiacijoje? Šiuo metu nepakanka duomenų apie imunizacijos efektyvumą ligoniams, sergantiems IS. **(Rekomendacijos lygis U)**

4. Ligoniai, sergantys IS, turi būti skiepijami remiantis imunizacijos prieš gripą indikacijomis. **(Gripo vakcina: Rekomendacijos lygis A)** [25].

5. Vakcinacija turi būti atidėta esant kliniškai aiškiam IS paūmėjimui iki tol, kol ligonio būklė stabilizuosis ar pradės gerėti, paprastai nuo 4 iki 6 savaičių nuo paūmėjimo pradžios. **(Rekomendacijos lygis U)**

6. Ligoniams, sergantiems IS ir neatitinkantiems indikacijų vakcinacijai prieš gripą, ekspertų nuomonė dėl imunizacijos nėra vienareikšmiška. Rekomenduojama kiekvienu atskiru atveju įvertinti rizikos ir naudos santykį. **(Rekomendacijos lygis U)**

Šios rekomendacijos, įrodytos tyrimais pagrįsta medicina, iki šiol nėra pakeistos, taip pat jos yra patvirtintos IS klinikinių praktinių rekomendacijų Tarybos, vakcinacijos specialistų grupės, todėl medicinos darbuotojams, sprendžiantiems vakcinacijos prieš gripą sergant IS klausimus, jomis ir reikėtų vadovautis [26].

Gauta:
2006 10 03

Priimta spaudai:
2006 10 16

Literatūra

1. Department of Health, Welsh Office, Scottish Office Home and Health Department: DHSS, Northern Ireland. Immunisation against infectious diseases. London: HMSO. 1996; 155-6.
2. Nicholl A, et al. MMR vaccination and autism. *BMJ* 1998; 316: 715-6.
3. Aston R. Skares, scams and sickness: countering the anti-vaccination lobby. *Vaccines: Children & Practice* 2002; 5: 30-4.
4. Aston R. Who wouldn't protect children? Vaccination - the scares in perspective. *Practitioner* 1998; 242: 503, 524-6.
5. Bennett P. Communicating about risk to public health. London: UK Department of Health. 1997.
6. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodrigues M. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
7. Regner M, Lambert P-H. Autoimmunity through infection or immunization? *Nat Immunol* 2001; 2: 185-8.
8. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med* 1999; 341: 2068-74.
9. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-50.
10. Marrack P, Kappler J, Kodzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med* 2001; 7: 899-905.
11. Offit PA, Hackett CJ. Addressing parent's concerns: do vaccines cause allergic or autoimmune diseases? *Pediatrics* 2003; 111: 653-9.
12. Chou YK, Bourdette DN, Offner H, et al. Frequency of T cells specific for myelin basic protein and myelin proteolipid protein in blood and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1992; 38: 105-13.
13. Fujinami RS, Oldstone MA. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism of autoimmunity. *Science* 1985; 230: 1043-5.
14. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects on influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2003; 60(4): 504-9.
15. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985; 1: 1313-15.
16. Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, et al. Prospective study between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002; 125: 952-60.
17. Edwards S, Zvartau M, Klarke H, et al. Clinical relapses and disease activity on MRI associated with upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 736-41.
18. Editorial. Infections and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 933-4.
19. De Stefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccination and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
20. Confavreux F, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-26.
21. Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N, et al. Influenza vaccination in MS. Absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology* 2001; 56: 938-43.
22. Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 48: 312-4.
23. Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Neurology* 2005; 65: 1964-6.
24. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB, et al. Immunization and MS. A summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002; 59: 1837-43.
25. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, et al. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2006; 55: 1-42.
26. <http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf>

I. Urbelis, R. Kizlaitienė

MULTIPLE SCLEROSIS, INFLUENZA AND VACCINATION

Summary

Data on multiple sclerosis (MS), relationship of its relapses with influenza and safety of vaccination is presented in the article. Main principles of molecular mimicry are explained and conditions for development of autoimmune disease are described.

Vaccination against influenza is not associated with an increased risk of multiple sclerosis or MS relapses however exacerbation rate following influenza illness is significantly higher. Vaccination of MS patients receiving immunomodulative treatment is discussed.

Published evidence and recommendations for influenza immunization and MS are summarized. Based on this data the Immunization Panel of the MS Council for Clinical Practice Guidelines recommends vaccination against influenza. Evidence supports strategies to minimize the risk of influenza that may trigger exacerbations of MS and the safety of using influenza vaccines for patients with MS.

Keywords: influenza vaccination, influenza, multiple sclerosis, risk of relapses in multiple sclerosis.