

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



**EFFICACIA E SICUREZZA DELLA VACCINAZIONE ANTIPNEUMOCOCCICA E
ANTINFLUENZALE IN SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE
AUTOIMMUNI.**

Relatore:

Prof. Giuseppe Murdaca

Correlatore:

Dott. Giovanni Noberasco

Candidato:

Edoardo Valastro

Anno accademico 2019-2020

INDICE

1. ABSTRACT.....	pg. 2
2. MALATTIE REUMATICHE AUTOIMMUNI.....	pg. 3
2.1 Lupus Eritematoso Sistemico.....	pg. 3
2.2 Sclerosi Sistemica.....	pg. 6
2.3 Artrite Reumatoide.....	pg. 9
2.4 Rischio infettivo correlato alla terapia.....	pg. 13
3. VACCINO ANTINFLUENZALE.....	pg. 16
3.1 Agente infettivo.....	pg. 16
3.2 Prime vaccinazioni.....	pg. 17
3.3 I primi vaccini inattivati.....	pg. 19
3.4 Selezione vaccini e ceppi influenzali.....	pg. 21
3.5 Vaccino antinfluenzale in Italia oggi.....	pg. 23
4. VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO.....	pg. 27
4.1 Agente infettivo.....	pg. 27
4.2 Vaccino antipneumococcico (generalità).....	pg. 28
4.3 Vaccino antipneumococcico in Italia oggi.....	pg. 34
5. SCOPO DELLO STUDIO.....	pg. 36
6. MATERIALI E METODI.....	pg. 37
7. RISULTATI.....	pg. 38
8. DISCUSSIONE.....	pg. 47
9. BIBLIOGRAFIA.....	pg. 49

1.ABSTRACT

Le malattie reumatiche autoimmuni sono un gruppo eterogeneo di malattie che condividono tra di loro alcune importanti caratteristiche e tra queste, la patogenesi autoimmune è sicuramente uno dei tratti più distintivi. Questo comporta un aumentato rischio infettivo legato alla malattia di base, alle eventuali comorbidità presenti, e soprattutto alla terapia immunosoppressiva alla quale questi pazienti sono spesso sottoposti. Questo studio, condotto tra i pazienti seguiti dalla Clinica Immunologica dell'Ospedale Policlinico IRCCS San Martino di Genova e in collaborazione con i dati integrati dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, si è posto come obiettivo primario di analizzare, in una coorte di individui affetti da malattie reumatiche autoimmuni, l'efficacia, la sicurezza e i tassi delle coperture vaccinali ottenute sia per il vaccino antinfluenzale che per il vaccino antipneumococcico. I tassi di vaccinazione sono stati valutati anche in diversi sottogruppi di pazienti rispettivamente suddivisi per aspetti demografici, malattie autoimmuni, comorbidità e terapie in corso. Abbiamo anche calcolato, attraverso analisi di statistica descrittiva e regressione logistica binomiale, la correlazione tra l'accettazione alla vaccinazione e le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti per poter valutare l'Odds Ratio (OR) corretto di ciascun fattore nei confronti della vaccinazione. Le coperture ottenute sono risultate maggiori rispetto a quelle ottenute in altri studi simili. La correlazione più forte in tutti i sottogruppi dello studio, confermata dalle analisi statistiche, è risultata essere l'età > 65 anni, seguita dalle terapie in atto e dalle comorbidità. I dati relativi all'efficacia e alla sicurezza hanno ottenuto ottimi risultati. Minime, tra i vaccinati, sono state le reazioni avverse comuni (<2%), mentre non si è verificata alcuna reazione avversa severa. Questi risultati evidenziano la necessità di una campagna di immunizzazione su questo gruppo di pazienti e di una indicazione univoca al trattamento preventivo indipendentemente dai fattori clinici e terapeutici di questi pazienti.

2.MALATTIE REUMATICHE AUTOIMMUNI

Le malattie reumatiche autoimmuni sono un insieme di malattie accomunate dall'impegno multiorgano, dalla presenza di lesioni caratteristiche dal punto di vista istologico, da una eziologia multifattoriale a patogenesi autoimmune, dalla presenza di autoanticorpi, dalla netta prevalenza nel sesso femminile e da un decorso caratterizzato da fasi di remissione e fasi di riacutizzazione. Il termine "connettiviti" viene spesso utilizzato per indicare questa famiglia eterogenea di malattie, della quale fanno parte la sclerosi sistemica, il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Sjogren, la sindrome anticorpi anti-fosfolipidi, la connettivite mista e altre vasculiti sistemiche. Tali patologie presentano manifestazioni cliniche ed alterazioni immunitarie distintive, ma alcuni sintomi o alterazioni di laboratorio possono essere comuni, come ad esempio il fenomeno di Reynaud che rappresenta il sintomo di esordio tipico della sclerosi sistemica, ma si osserva frequentemente anche in pazienti affetti da connettivite mista, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren ed altre malattie autoimmuni; a volte è anche possibile la coesistenza di manifestazioni proprie di entità nosologiche distinte, le cosiddette sindromi overlap.

2.1 Lupus eritematoso sistemico (LES)

Il lupus eritematoso sistemico è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune, ed è l'emblema delle malattie autoimmuni sistemiche. È caratterizzato da una vasta produzione di autoanticorpi rivolti contro numerosi antigeni, specialmente contro gli antigeni nucleari.

Il LES è tipicamente una malattia della donna giovane, caratterizzata da manifestazioni cliniche eterogenee e di gravità variabile; il decorso alterna fasi di attività e fasi di remissione nelle quali il paziente è generalmente asintomatico. Tra i sintomi più frequenti ricordiamo:

- Manifestazioni costituzionali (febbre, astenia, calo ponderale);
- Manifestazioni mucocutanee: sono molteplici ed estremamente frequenti (80-90% dei pazienti). A loro volta sono suddivise secondo la classificazione di Gillian in lesioni malattia-specifiche e lesioni non malattia-specifiche. Le più tipiche sono il rash malare o a farfalla, il rash morbilliforme fotosensibile, lesioni psoriasiformi, lesioni vascolari, teleangectasie, fenomeno di Raynaud, alopecia, afte o ulcere orali. Le lesioni si localizzano soprattutto nelle aree fotoesposte;
- Manifestazioni muscoloscheletriche: tipicamente artrite o artralgie simmetriche non erosive e delle piccole articolazioni di mani, polsi e ginocchia. Ad eccezione delle forme di Jaccoud e Rhupus non si associa alla comparsa di deformità. Le mialgie sono frequenti e danno segno di sé soprattutto durante le fasi di riacutizzazione di malattia;
- Manifestazioni renali: il rene è colpito nel 50% dei pazienti e rappresenta uno dei più importanti fattori prognostici. La classificazione della nefrite lupica (LN) evidenzia sei differenti tipi di glomerulonefrite:
 - 1) malattia glomerulare minima (assenza di alterazioni in microscopia);
 - 2) glomerulonefrite mesangiale (ipercellularità e deposizione immunocomplessi);
 - 3) glomerulonefrite proliferativa focale (ipercellularità e necrosi < 50% dei glomeruli);
 - 4) glomerulonefrite proliferativa diffusa (ipercellularità e necrosi > 50% dei glomeruli);
 - 5) glomerulonefrite membranosa (ispessimento capillare diffuso e depositi IC mesangiali);
 - 6) sclerosi glomerulare (glomeruli ialini, ampia fibrosi interstiziale). Il 15-20% dei pazienti sviluppa un'insufficienza renale cronica e di questi alcuni progrediscono

fino all'insufficienza renale terminale;

- Manifestazioni nervose: si viene a parlare di Lupus eritematoso sistemico neuropsichiatrico (LES NP). Le manifestazioni neurologiche possono essere centrali (più frequenti) o periferiche. Quelle psichiatriche, altrettanto frequenti, vanno da sindromi depressive fino a disturbi cognitivi. La prognosi dei pazienti è molto influenzata da questo tipo di coinvolgimento;
- Manifestazioni cardiovascolari: la forma più comune è la pericardite, mentre il coinvolgimento miocardico è raro. A livello sistemico sono frequenti fenomeni di aterosclerosi accelerata che portano ad un aumento esponenziale del rischio di eventi vascolari;
- Manifestazioni respiratorie: tipica è la pleurite e la sindrome del “polmone coartato”, caratterizzata da una riduzione dei volumi polmonari ed una sopraelevazione degli emidiaframmi spesso bilaterale riconducibile a debolezza della muscolatura;
- Manifestazioni gastrointestinali: l'impegno più importante è dato dalla vasculite intestinale, che può avere una presentazione lieve, moderata o grave;
- Manifestazioni oculari: essudati retinici, coinvolgimento corneale e congiuntivale;
- Manifestazioni ematologiche: anemia, leucopenia, piastrinopenia.

A livello laboratoristico spesso si evidenzia un incremento della VES non accompagnato da un incremento della PCR, il quale innalzamento potrebbe essere indice di infezione. Importante è anche la positività di autoanticorpi, tra cui ANA, anti-dsDNA (associati ad impegno renale), anti RNP (associati a Raynaud) e anti-RO/anti-LA. La diagnosi viene effettuata qualora vi sia positività di almeno 4 sugli 11 criteri maggiori di Hughes: rash malare, fotosensibilità, lupus discoide, ulcere mucose, artrite, pleurite, pericardite,

interessamento renale, interessamento neurologico, disordini cellule del sangue, positività autoAb (ANA).

La terapia si suddivide in terapia di induzione, che ha l'obiettivo di controllare rapidamente l'attività della malattia, terapia preventiva delle riacutizzazioni e terapia di supporto per ridurre gli effetti multiorgano a lungo termine. La prevenzione si basa su poche misure come ridurre l'esposizione ai raggi UV o l'esecuzione di vaccini, mentre la terapia di induzione si basa sull'utilizzo di corticosteroidi a basso dosaggio (0.1-0.2 mg/kg/die) e antimalarici (gli antimalarici sembrano esercitare un'azione protettiva sulle riacutizzazioni). Nei casi moderati l'induzione si può avvalere anche dell'utilizzo di immunosoppressori quali azatioprina, metotrexate e la ciclosporina in associazione a corticosteroidi a medio dosaggio (0.2-0.5 mg/kg/die). Nei casi gravi al corticosteroide ad alto dosaggio (0.5-1 mg/kg/die) si associa la ciclofosfamida, seguita da una terapia di mantenimento con farmaci un po' meno tossici come azatioprina o ciclosporina.

2.2 Sclerosi sistemica (SSc)

La sclerosi sistemica è una connettivite caratterizzata da un'alterazione della risposta immune, da una vasculopatia del microcircolo (arterie muscolari di piccolo calibro) e da fibrosi a carico di cute e organi interni; come il LES è più frequente nella donna, ma raggiunge una minore disparità tra i due sessi in termini di frequenza. A livello anatomopatologico si riconoscono tre ordini di alterazioni:

- 1) Infiltrati. Evidenti a livello perivascolare, costituiti prevalentemente da CD4;
- 2) Vasculopatia. Colpisce i vasi di piccolo calibro;
- 3) Fibrosi interstiziale. Dovuta all'accumulo di collagene di tipo III e di tipo I.

Clinicamente la malattia è classificata in due sottogruppi sulla base della variabilità del quadro: la sclerosi cutanea diffusa (dcSSc) e la sclerosi cutanea limitata (lcSSc). La prima è la più grave tra le due ed è caratterizzata da:

- Contemporaneità o stretta vicinanza (<1 anno) fra l'esordio del fenomeno di Raynaud e quello della sclerosi cutanea;
- Sclerosi della cute del tronco e degli arti;
- Interessamento precoce degli organi interni;
- Positività agli anticorpi anti-topoisomerasi I;
- Megacapillari e presenza di aree avascolari alla capillaroscopia.

La sclerosi cutanea limitata invece è caratterizzata da:

- Lungo intervallo di tempo tra esordio del fenomeno di Raynaud e quello della sclerosi cutanea;
- Sclerosi cutanea assente o limitata a mani e viso;
- Sviluppo tardivo di complicanze sistemiche;
- Megacapillari ed assenza di aree avascolari alla capillaroscopia.

Il fenomeno di Raynaud è presente in tutti i pazienti con diagnosi di SSc e rappresenta nell'80% dei casi il sintomo di esordio di malattia. A lungo termine spesso condiziona l'insorgenza di alterazioni trofiche ai polpastrelli e di cicatrici residue.

La sclerosi cutanea è caratterizzata tipicamente da tre fasi evolutive: lo stadio edematoso, percepito come un "fastidio" o un impaccio motorio alle mani; lo stadio sclerotico, dove si va incontro ad un indurimento della cute e ad un aumento della consistenza; lo stadio atrofico tardivo, dove la cute perde consistenza, diviene fragile, si assottiglia.

Tra le altre manifestazioni cliniche le più frequenti sono quelle a carico dell'apparato gastroenterico dove l'esofago risulta essere l'organo più colpito. Inizialmente l'esofagopatia sclerodermica porta a piroso retrosternale e rigurgiti acidi, successivamente a ipomotilità dei 2/3 inferiori con conseguente reflusso acido conclamato e tutte le complicanze che ne derivano.

Il polmone è tra gli organi più colpiti, e il suo coinvolgimento si distingue tipicamente in due quadri: l'interstiziopatia infiammatoria (70%) e l'ipertensione arteriosa polmonare. Soprattutto quest'ultima influisce negativamente sulla prognosi, sebbene sia anche vero che nei pazienti con fibrosi interstiziale è possibile che si verifichi un'ipertensione arteriosa polmonare secondaria.

Anche cuore, rene e apparato muscoloscheletrico non vengono risparmiati dalla malattia. La cardiopatia sclerodermica interessa sia pericardio che miocardio e, in minor misura, le valvole; caratteristica è la fibrosi miocardica localizzata su entrambi i ventricoli con distribuzione a chiazze che si può manifestare con alterazione diastoliche o disturbi di conduzione. La nefropatia sclerodermica è caratterizzata da una progressiva insufficienza d'organo quasi sempre associata ad ipertensione maligna e disturbi visivi da retinopatia ipertensiva; la proteinuria è spesso elevata e si accompagna a microematuria e cilindruria.

A livello laboratoristico è frequente il riscontro di anemia da malattia infiammatoria cronica, leucopenia (più rara) e piastrinopenia. Gli enzimi muscolari e la creatininemia sono spesso elevati.

La ricerca di Ab antinucleari costituisce il momento cruciale per la diagnosi: gli anticorpi anticentromero, caratteristici della lcSSc, e gli anti-Scl 70, caratteristici della dcSSc, sono i più tipici.

La diagnosi è semplice quando è presente sclerosi cutanea, ma non sempre questo reperto è presente all'esordio. Anche il fenomeno di Raynaud, pur essendo la più classica delle presentazioni di esordio di malattia, non sempre è dirimente in quanto comune a molte altre patologie. La clinica, gli esami laboratoristici e anche l'imaging guidano verso la diagnosi nella maggior parte dei casi. Nei pazienti privi di positività anticorpale e senza alterazioni capillaroscopiche non si procede generalmente ad ulteriori esami; nei casi in cui invece viene posta diagnosi è necessario indagare l'interessamento preclinico a carico di organi interni (esofagotometria, prove di funzionalità respiratoria, ecocardio).

La terapia si basa anzitutto sull'utilizzo di alcune utili misure generali come il mantenimento della temperatura ambiente intorno ai 20-25 °C o assumere una postura semiseduta per contrastare il reflusso gastroesofageo.

La terapia farmacologica viene adattata al singolo paziente, sia per trattare le singole manifestazioni d'organo, sia per tenere sotto controllo l'anomala risposta autoimmune responsabile del deterioramento globale e delle riacutizzazioni di malattia. Negli ultimi anni farmaci come ciclofosfamide, rituximab e micofenolato stanno venendo sempre più utilizzati con questo scopo.

2.3 Artrite Reumatoide (AR)

Tra le malattie osteoarticolari e del connettivo, l'artrite reumatoide rappresenta una delle malattie più severe, sia per il danno strutturale a carico delle articolazioni e delle ossa, sia per l'interessamento sistemico extraarticolare tipico della malattia.

L'AR è una malattia infiammatoria cronica autoimmune a localizzazione articolare ed ossea; è più frequente nel sesso femminile e può presentarsi isolata o associata ad altre malattie del connettivo, con differenti quadri clinici di variabile gravità. I soggetti affetti lamentano dolore, tumefazione e rigidità articolare, tipicamente al mattino, superiore ai 30 minuti di

durata; le articolazioni più colpite sono i polsi, le metacarpofalangee, le metatarsofalangee e le interfalangee prossimali delle mani e dei piedi. L'interessamento è bilaterale e simmetrico, e con l'avanzare della malattia anche le grandi articolazioni (spalla, gomito, anca, ginocchio) possono essere colpite portando ad un quadro francamente invalidante. Esistono tre tipologie di decorso:

- 1) forma autolimitante (10-15%);
- 2) andamento altalenante con danno strutturale lentamente progressivo (70%);
- 3) andamento a rapida progressione con interessamento sistemico precoce (10-15%).

L'esordio è tipicamente insidioso, graduale con artralgie e rigidità mattutina prolungata, alla quale seguono i segni flogistici di accompagnamento delle articolazioni coinvolte. Più articolazioni possono essere colpite contemporaneamente in maniera simmetrica a partire generalmente dalle piccole articolazioni di mani e piedi, per poi assumere carattere "aggiuntivo" ed interessare nuovi distretti senza risoluzione del processo infiammatorio nel territorio precedentemente colpito. Si può avere anche un esordio simil-polimialgico dove dominano i sintomi quali dolore e rigidità scapolare e pelvica.

In fase avanzata si può assistere ad atrofia dei muscoli interossei della mano e comparsa di deformità articolari permanenti come la deviazione ulnare delle dita detta a "colpo di vento", dovuta a lussazione volare delle falangi prossimali sulle ossa del metacarpo. Altre deformità tipiche sono le dita a "collo di cigno" (iperestensione delle interfalangee prossimali e flessione delle interfalangee distali), le dita ad "asola" (flessione delle interfalangee prossimali ed iperestensione delle interfalangee distali) e il pollice a "zeta" (flessione della prima articolazione metacarpofalangea ed iperestensione della interfalangea). Anche il rachide cervicale è un bersaglio importante dell'AR per la gravità del quadro che ne deriva, ma fortunatamente non è frequente il suo coinvolgimento.

Per quanto riguarda le manifestazioni extraarticolari abbiamo:

- Cute: tipica la formazione dei noduli reumatoidi a livello sottocutaneo delle superfici estensorie (gomiti, avambracci, sacro, nuca). La consistenza è duro-elastica e si riscontrano in un 20% dei pazienti. Oltre ai noduli non rari sono episodi di vasculite cutanea;
- Polmone: non è un organo frequentemente interessato dalla malattia. Quando è coinvolto, tipico è l'interessamento della sierosa con pleurite. Si possono inoltre riscontrare noduli nel parenchima polmonare a localizzazione periferica;
- Cuore: raramente interessato, come per il polmone la tipica localizzazione è a livello della sierosa (pericardite);
- Rene: l'interessamento renale è spesso secondario all'impiego di farmaci nefrotossici come i FANS. Il coinvolgimento primitivo è raro;
- Sistema nervoso: il più colpito è quello periferico dove si possono avere sindromi da compressione nervosa per via dell'edema infiammatorio. Quando è il centrale ad essere coinvolto, la prognosi peggiora drasticamente;
- Occhio: xeroftalmia, cheratocongiuntivite secca ed episcleriti superficiali sono le manifestazioni più comuni;
- Muscoli: la debolezza è un sintomo molto comune. Oltre ad essere legata all'estensione del processo infiammatorio articolare, può essere secondaria al disuso o alla terapia protratta con steroidi;
- Alterazioni ematiche: frequente è il riscontro di anemia normocromica-normocitica. Molto raramente all'AR si associa splenomegalia, epatomegalia, leucopenia, trombocitopenia ed infezioni ricorrenti, configurando la rara sindrome di Felty.

La prima indagine strumentale è la radiografia che andrebbe eseguita insieme all'ecografia con power doppler, per rilevare la presenza del versamento all'interno delle articolazioni. Anche la risonanza magnetica è molto utile per la valutazione dell'edema osseo in fase iniziale. L'indagine strumentale, oltre che permettere la diagnosi, è un fattore prognostico importante, in quanto dà informazioni dirette sul grado di erosione e di progressione di malattia.

Per quanto riguarda l'analisi laboratoristica, ruolo centrale viene svolto dalla ricerca degli autoanticorpi. I principali sono il fattore reumatoide (FR) e gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP). Il primo è molto aspecifico essendo presente in molte altre condizioni morbose come LES, SSc o Sjogren, il secondo invece è molto più specifico ed una sua positività può confermare il sospetto clinico di AR. La positività agli anticorpi anti-CCP si associa ad una malattia erosiva a prognosi più severa rispetto ai pazienti affetti da AR che non li presentano.

La terapia si basa su quattro obiettivi: ridurre e controllare il dolore, annullare o rallentare il processo distruttivo a carico delle strutture articolari, ridurre e controllare le comorbidità sistemiche, recuperare la funzione articolare. Per il controllo del dolore e dell'infiammazione i farmaci più impiegati sono i FANS e i corticosteroidi, mentre per il processo distruttivo sono impiegati farmaci in grado di modificare il decorso della malattia: i farmaci in piccole molecole (DMARDs-SM) e i farmaci biologici (DMARDs-BT). Tra i FANS possono essere utilizzati sia gli inibitori di cox-1 come il naprossene (250-1000 mg/die) o il diclofenac (25-150 mg/die), sia gli inibitori di cox-2 come etoricoxib (60-120 mg/die) o celecoxib (200-400 mg/die).

Per quanto riguarda i DMARDs-SM, questi agiscono spegnendo la risposta immunitaria e dunque rallentando la malattia. I più usati sono la cloroquina (4mg/kg/die) nelle forme lievi,

il metotrexate (0.1-0.3 mg/kg/settimana), la leflunomide (10-20 mg/kg/die) e la ciclosporina A (2.5-4 mg/kg/die) nelle forme più severe.

Tra i biologici i più utilizzati sono infliximab (3 mg/kg in schemi terapeutici specifici su misura), etanercept (25 mg/due volte a settimana), adalimumab (40 mg/due volte a settimana).

La fisioterapia riveste un ruolo fondamentale di accompagnamento alla terapia farmacologica. Nei casi più severi può essere necessario dover ricorrere alla chirurgia ortopedica.

2.4 Rischio infettivo correlato alla terapia

I pazienti con malattie reumatiche infiammatorie autoimmuni hanno un rischio maggiore di contrarre infezioni. Questo è dovuto sia alla patologia autoimmune di base, sia alle comorbidità, ma soprattutto alla terapia immunosoppressiva della quale fanno parte diverse categorie di farmaci come i glucocorticoidi, i farmaci antireumatici modificanti il decorso della malattia (DMARDs) e i farmaci biologici. Questo perché si cerca, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, di ottenere remissione dei sintomi e della progressione della malattia attraverso un'intensa terapia immunosoppressiva. Da ciò deriva l'importanza di attuare una prevenzione del rischio infettivo in questi pazienti resi fragili dalle suddette terapie, come l'impiego dei vaccini, che consentirebbero una riduzione delle complicanze legate all'infezione, del tasso di ricoveri, delle comorbidità e della mortalità dei malati [3]. Particolare attenzione tuttavia dovrebbe essere prestata alla somministrazione di vaccini vivi attenuati in questa categoria di pazienti. Si ritiene infatti che i vaccini vivi attenuati debbano essere evitati, quando possibile, in quanto contenenti microrganismi in grado di causare essi stessi un'infezione. Sulla base del parere di esperti, la finestra temporale per la vaccinazione con vaccini vivi attenuati è di circa 4 settimane prima dell'inizio del trattamento con terapia

immunosoppressiva. Questa include l'utilizzo di prednisone per più di due settimane in dosi equivalenti a 20 mg/die o 2 mg/kg, il metotrexato in dosi $\geq 0,4$ mg/kg/settimana, o l'azatioprina in dosi $\geq 3,0$ mg/kg/die, mentre i dosaggi al di sotto di questi livelli possono essere considerati come un'immunosoppressione di basso grado.

Tra i vari vaccini, particolare importanza assumono il vaccino antinfluenzale e il vaccino antipneumococcico. Nonostante questi soggetti abbiano un rischio maggiore di contrarre l'influenza rispetto alla popolazione generale, ad oggi, non esistono prove epidemiologiche sufficienti per giustificare una vaccinazione antinfluenzale universale per l'intera popolazione di pazienti con malattia infiammatoria cronica reumatica autoimmune. Ad esempio i giovani pazienti con spondilite anchilosante, trattati solo con FANS, non sono considerati immunosoppressi e quindi non presentano un rischio maggiore di morbilità correlato all'influenza. Tuttavia la maggior parte della popolazione in questione sembra beneficiare del vaccino [7]. Per quanto riguarda l'efficacia, è stato dimostrato che la vaccinazione trivalente contro l'influenza stagionale sia in grado di ridurre l'incidenza e le complicanze batteriche legate all'infezione, i ricoveri e la mortalità da polmonite. È stato inoltre dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale è immunogenica in pazienti con vasculite da AR, LES e SSc in trattamento con tutte le classi di DMARDs [3, 7, 8, 9], ad eccezione di rituximab [4, 5, 6, 10, 11]. L'interruzione temporanea di metotrexate ha dimostrato di migliorare l'immunogenicità stagionale della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti con AR, ottenendo i migliori risultati con la sospensione del farmaco due settimane prima e due settimane dopo la vaccinazione; tuttavia al momento non è consigliabile interrompere il farmaco prima o dopo la vaccinazione [12, 13].

Anche per quanto riguarda l'infezione da pneumococco questa categoria di pazienti rappresenta un gruppo a maggior rischio rispetto alla popolazione generale, soprattutto per lo sviluppo di complicanze come la polmonite. Ad oggi sono disponibili due principali tipi

di vaccini, il 23-valente polisaccaridico (PPSV23) e il 13-valente coniugato (PCV13). L'immunogenicità a lungo termine di PPSV23 è stata valutata in due studi in pazienti con AR in trattamento con metotrexate e biologici, ed entrambi gli studi hanno mostrato un buon titolo anticorpale fino a 7 anni di distanza dalla somministrazione del vaccino, ad eccezione di un gruppo in trattamento con rituximab. Studi condotti sulla popolazione generale hanno inoltre dimostrato che somministrando il vaccino PPSV23 ad 8 settimane di distanza da una prima dose di PCV13, si può ottenere una risposta ancora migliore rispetto alla vaccinazione isolata. Dunque, considerato l'aumentato rischio di infezione e complicanze della malattia da pneumococco nei pazienti con malattia infiammatoria cronica autoimmune, e considerate la buona efficacia, immunogenicità e sicurezza del vaccino ottenute nella popolazione generale, la vaccinazione pneumococcica dovrebbe essere fortemente presa in considerazione nella maggior parte dei pazienti con queste malattie.

3.VACCINO ANTINFLUENZALE

La storia del vaccino antinfluenzale e la tecnologia associata al suo sviluppo dimostrano come il vaccino si sia evoluto negli anni per adattarsi alla concomitante evoluzione dei virus influenzali.

Più di 80 anni fa nel 1933 il primo virus dell'influenza umana venne isolato nei furetti, e poco dopo iniziarono i tentativi di ricerca su un vaccino antinfluenzale [14]. I ricordi della mortale pandemia di influenza nel 1918 erano ancora molto presenti nella popolazione e la malattia causò paura. Tuttavia, la scoperta dell'agente e della possibilità di manipolarlo in laboratorio aprì la strada a nuovi mezzi di indagine e progresso.

3.1 Agente Infettivo

I virus influenzali appartengono alla famiglia Orthomyxoviridae e il loro genoma è costituito da otto segmenti di RNA che codificano per le proteine virali. Al giorno d'oggi sono conosciuti due tipi principali di virus dell'influenza, il tipo A e il tipo B. I virus dell'influenza A sono classificati in sottotipi basati su due proteine di superficie: Emoagglutinina (HA) e Neuroaminidasi (NA). L'Emoagglutinina media il legame con i recettori cellulari mentre la Neuroaminidasi interviene nel processo di liberazione dei virioni formati a seguito della replicazione virale. Sono riconosciuti tre tipi di HA (H1, H2 e H3) e due tipi di NA (N1 e N2). I virus dell'influenza di tipo B invece sono distinti in due linciaggi dalla metà degli anni '80, rappresentati dai virus B/Yamagata e B/Victoria.

La trasmissione avviene principalmente per contagio interumano attraverso le goccioline di saliva emesse con starnuti o colpi di tosse, ma può essere trasmessa anche tramite contatto diretto con secrezioni provenienti dalle vie respiratorie. Inizialmente l'infezione interessa le cellule dell'epitelio ciliato che tappezza le vie respiratorie; successivamente si ha la

liberazione dei virioni per lisi cellulare e conseguente disseminazione locale dell'infezione. Il periodo di incubazione dura solitamente due giorni e la trasmissione è possibile a partire da un giorno prima della comparsa dei sintomi fino a circa cinque giorni dopo l'inizio degli stessi.

I sintomi includono tipicamente la comparsa di febbre, tosse, astenia e dolori muscolari diffusi. Altri sintomi associati possono essere cefalea, brividi, inappetenza, fotofobia, nausea, vomito e diarrea. La maggior parte dei soggetti va in remissione nel giro di 7-10 giorni ma, in alcuni individui identificati "a rischio", l'infezione può provocare complicanze gravi e talvolta mortali. Le complicanze principali sono bronchite, polmonite interstiziale, miocardite e pericardite.

La diagnosi di certezza si basa sull'isolamento del virus mediante coltura proveniente da secreto nasofaringeo oppure tramite test di immunofluorescenza diretta che, sebbene meno sensibili delle colture virali, permettono di porre una diagnosi più precoce. La terapia è sintomatica nelle forme non complicate (antipiretici, sedativi per la tosse, riposo). Esistono farmaci specifici antiretrovirali da utilizzare solo in casi particolari che, per essere efficaci, devono essere somministrati entro 48 ore dalla comparsa dei sintomi (Oseltamivir, Zanamivir). Gli antibiotici vanno riservati ai casi di superinfezione batterica o come profilassi nei soggetti immunocompromessi.

L'epidemia annuale è responsabile circa di un miliardo di casi in tutto il mondo, di qualche milione di casi gravi e di 250.000-500.000 decessi.

3.2 Prime vaccinazioni

Smorodintzeff in URSS fu il primo nel 1936 a tentare la vaccinazione con un virus influenzale vivo e segnalò che il virus modificato causava una leggera febbre in chi riceveva il trattamento e che i soggetti erano protetti contro la reinfezione.

Questo livello di attenuazione venne giudicato "accettabile" e pertanto questo virus fu utilizzato per la produzione in serie di un vaccino vivo attenuato che venne ampiamente somministrato alle classi operaie, essendo l'obiettivo primario dell'epoca l'impiego del vaccino nelle classi attive della popolazione per ridurre l'assenteismo lavorativo dovuto a malattie di origine respiratoria. Tuttavia, i risultati segnalati non poterono riflettere completamente la realtà perché i metodi di valutazione utilizzati non erano affidabili e non sarebbero stati considerati validi al giorno d'oggi; sia i soggetti vaccinati che i non vaccinati riportarono episodi simil-influenzali ma senza un controllo sulla specificità di questi rapporti. Le conclusioni tratte sulla buona efficacia dovrebbero pertanto essere interpretate con attenzione.

Lo stesso metodo soggettivo fu usato per la valutazione della sicurezza e il vaccino venne considerato ben tollerato, mentre non ci sono dati per quanto riguarda i soggetti a rischio come pazienti anziani o fragili.

Questo tipo di vaccino fu ampiamente utilizzato in URSS per oltre 50 anni, venendo somministrato a più di un miliardo di soggetti fino alla fine del ventesimo secolo.

Questo aprì la strada a diversi tentativi di ricerca realizzati in altri paesi per sviluppare nuovi vaccini antinfluenzali vivi e attenuati; tuttavia l'imprevedibilità dei virus dell'influenza rimase un problema. Sebbene sia stato relativamente facile ottenere virus meno virulenti attraverso diversi passaggi, queste nuove varianti non erano stabili e recuperavano rapidamente la loro virulenza, evento che ne precludeva il loro impiego nei vaccini. Vennero così realizzati degli studi sul genoma virale attenuato e sulle sue capacità di inversione, giungendo alla creazione di ceppi stabili che potessero soddisfare le condizioni necessarie per il loro impiego nelle formulazioni vaccinali [15]. Risultati derivati da studi clinici dimostrarono l'efficacia di questi vaccini, in particolare nei soggetti giovani, mentre i più anziani sembrava ne giovassero meno [16].

Rimasero tuttavia una serie di rischi legati a questo tipo di vaccini come l'instabilità dell'attenuazione nei preparati vivi e il rischio di ricombinazione con ceppi selvatici.

3.3 I primi vaccini inattivati

I primi programmi di ricerca che tentarono di sviluppare un vaccino antinfluenzale inattivato vennero condotti simultaneamente in Inghilterra e negli USA. Era l'epoca della Seconda guerra mondiale e queste ricerche nacquero con l'obiettivo di proteggere le truppe militari durante le loro missioni [17]. Grazie alle tecniche elaborate da Burnet, che coltivò il virus negli embrioni di pollo inoculandolo direttamente nella cavità allantoidea, risultò facile ottenere un quantitativo sufficiente di ceppi inattivati da poter utilizzare per i vaccini [18].

Il capo della US Army Commission Thomas Francis insieme ai suoi colleghi, decise di impiegare un vaccino derivante dal fluido allantoideo contenente alte concentrazioni di virus, il quale era stato precedentemente purificato e inattivato con formalina [19]. Con un vaccino virale inattivato la quantità di antigene necessaria per indurre l'immunità è molto maggiore di quella necessaria ad un vaccino attenuato, perché a differenza del virus vivo attenuato quello inattivato non si replica nell'ospite. Quindi, essere stati in grado di ottenere grandi quantità di virus grazie alla inoculazione nel liquido allantoideo, permise di superare questo problema e consentì la preparazione di vaccini inattivati in grado di garantire l'immunità dopo un semplice e rapido processo di purificazione.

Nel 1940 per la prima volta venne scoperto e isolato un diverso virus influenzale. A livello antigenico era diverso dal virus dell'influenza A / PR8 (H1N1) ma aveva le stesse proprietà in termini di cultura nelle uova. Questo virus venne chiamato influenza B. Il vaccino antinfluenzale inattivato doveva dunque essere bivalente per fornire protezione contro entrambi i tipi di virus influenzali (**Figura 1**). Così nel 1942, 10.000 dosi del primo vaccino bivalente vennero somministrate per i primi test. Questi primi studi clinici dimostrarono una

buona risposta sierologica sia all'influenza A che alla B e dopo la seconda dose, venne registrato nei soggetti testati un aumento da otto a nove volte del titolo anticorpale. Tuttavia in quegli anni non vi fu alcuna conferma definitiva di protezione clinica in quanto l'epidemia di influenza durante l'inverno 1942-1943 fu particolarmente mite [20]. Durante la stagione successiva, quando scoppiò l'epidemia all'inizio di novembre, il processo venne ripetuto e più di 6.000 soggetti si vaccinarono [21]. Questa volta i risultati dimostrarono che solo il 2% dei soggetti vaccinati acquisì clinicamente la malattia influenzale rispetto al 7% di quelli non vaccinati.

Queste prove portarono alle conclusioni che la vaccinazione era in grado di ridurre l'incidenza di ricoveri clinici sia lievi che gravi per influenza e la mortalità ad essa correlata. Anche le prove sulla sicurezza diedero risultati positivi. Questo vaccino bivalente iniziò quindi ad essere ampiamente utilizzato nel 1944, in particolare per le truppe americane in Europa, e fu poi esteso a civili nel 1945, migliorando la produzione, la sicurezza e le prestazioni con il passare degli anni.

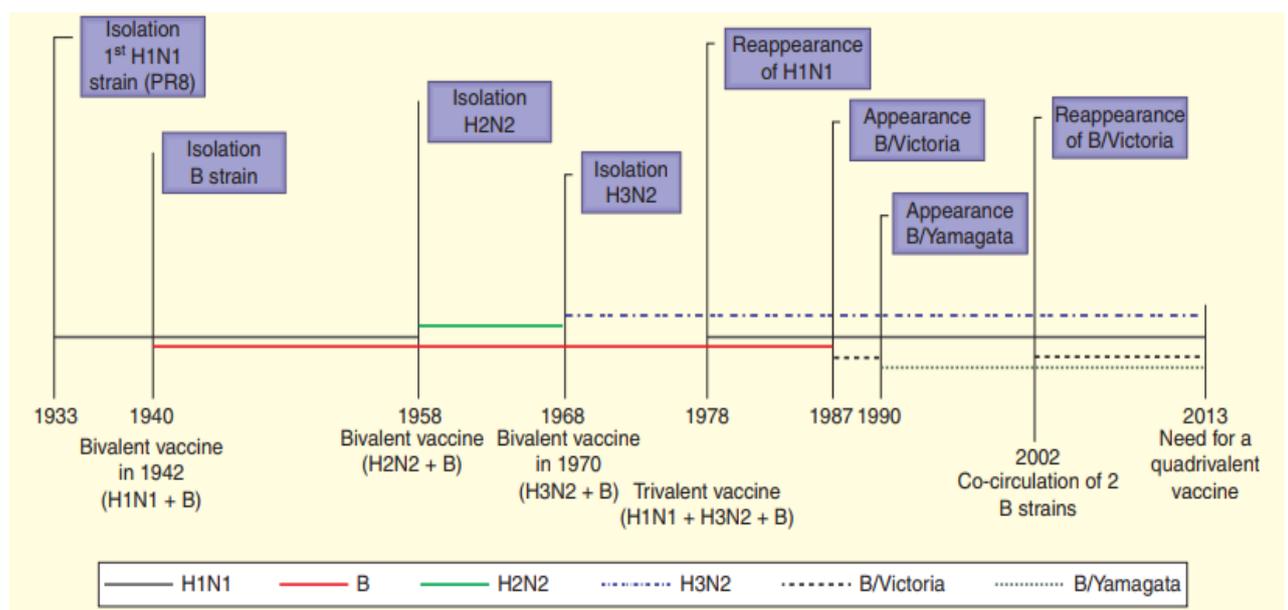


Figure 1. Evolution of influenza viruses and corresponding evolution of influenza vaccines.

Figura 1. Evoluzione dei virus influenzali e dei rispettivi vaccini.

3.4 Selezione vaccini e ceppi influenzali

Inizialmente era noto un solo tipo di virus influenzale. La scoperta che diversi ceppi virali potevano venire a crearsi spontaneamente grazie a modifiche della loro composizione proteica cambiò le strategie di prevenzione immunologica. Un'improvvisa ed estesa modifica di HA o NA (rimpiazzate con proteine di altri virus) venne definita col termine di sostituzione antigenica (shift). Un'altra modifica più lieve, dovuta all'accumulo graduale di mutazioni minori senza una modifica completa della loro specificità antigenica, venne chiamata deriva antigenica (drift). La conseguenza di questi cambiamenti fu che la composizione del vaccino doveva essere cambiata per mantenere l'efficacia di protezione. Durante la campagna di vaccinazione antinfluenzale del 1947 negli Stati Uniti, venne riscontrata una riduzione dell'efficacia del vaccino nei soggetti correttamente vaccinati. Venne rapidamente scoperto che la composizione antigenica del virus dell'influenza stagionale era cambiata, e il nuovo ceppo epidemico non era ben coperto dall'immunità ottenuta dal vaccino o da quella indotta da una precedente infezione (drift). Questa nuova variante virale inizialmente venne chiamata A Prime (A'). Il nuovo virus aveva antigeni di superficie diversi ma le stesse proteine interne del precedente, quindi entrambi vennero considerati membri della stessa famiglia, che in seguito divenne nota come A (H1N1). Il problema si ripresentò nel 1958 quando ci fu un nuovo fallimento legato alla vaccinazione stagionale a causa della presenza di un nuovo virus che aveva due antigeni di superficie che erano molto diversi da quelli del precedente e che lo sostituì completamente (shift) (**Figura 1**) [22]. Il nuovo virus venne chiamato A (H2N2) e venne così proposto un nuovo vaccino bivalente contenente A (H2N2) e B. Una drammatica pandemia causata da questo nuovo agente si estese rapidamente a tutto il mondo, e fu responsabile di 4-5 milioni di vittime. Divenne così evidente la necessità di modificare regolarmente il vaccino antinfluenzale: le

varietà scelte iniziarono così a cambiare col tempo venendo adattate ogni anno grazie all'integrazione di ceppi virali il più possibile simili ai ceppi epidemici.

Nel 1968 in Cina, come nel 1958, comparve un nuovo virus diverso dal precedente, ma questa volta solo l'HA venne modificata mentre la NA rimase la stessa [23]. Si scoprì solo successivamente che questo nuovo ceppo era il risultato della sostituzione dell'HA del precedente ceppo A (H2N2) con quella di un virus aviario (H3). Il nuovo virus venne chiamato A (H3N2).

Ancora nel 1978 apparve un nuovo virus, ma a differenza delle epidemie del passato, il virus precedente non fu eliminato comportando la circolazione contemporanea di entrambe le varianti a seconda delle stagioni e delle regioni [24]. Il nuovo virus A (H1N1) era un analogo del virus scomparso nel 1958. Il vaccino divenne così trivalente con i ceppi A(H1N1) / A (H3N2) / B (**Figura 1**).

Dal 1973 l'OMS ha emesso raccomandazioni per la composizione dei vaccini antinfluenzali basate sui risultati dei sistemi di sorveglianza e dal 1999 sono disponibili due set di raccomandazioni annuali, una per l'emisfero nord nel mese di febbraio e l'altra per l'emisfero sud nel mese di settembre; queste raccomandazioni sono comunicate con sufficiente anticipo per consentire la produzione tempestiva di vaccini conformi (**Figura 2**) [25]. Questo processo di selezione è altamente coordinato e comporta una continua integrazione dei dati virali e delle informazioni epidemiologiche raccolte dai centri collaboratori dell'OMS.

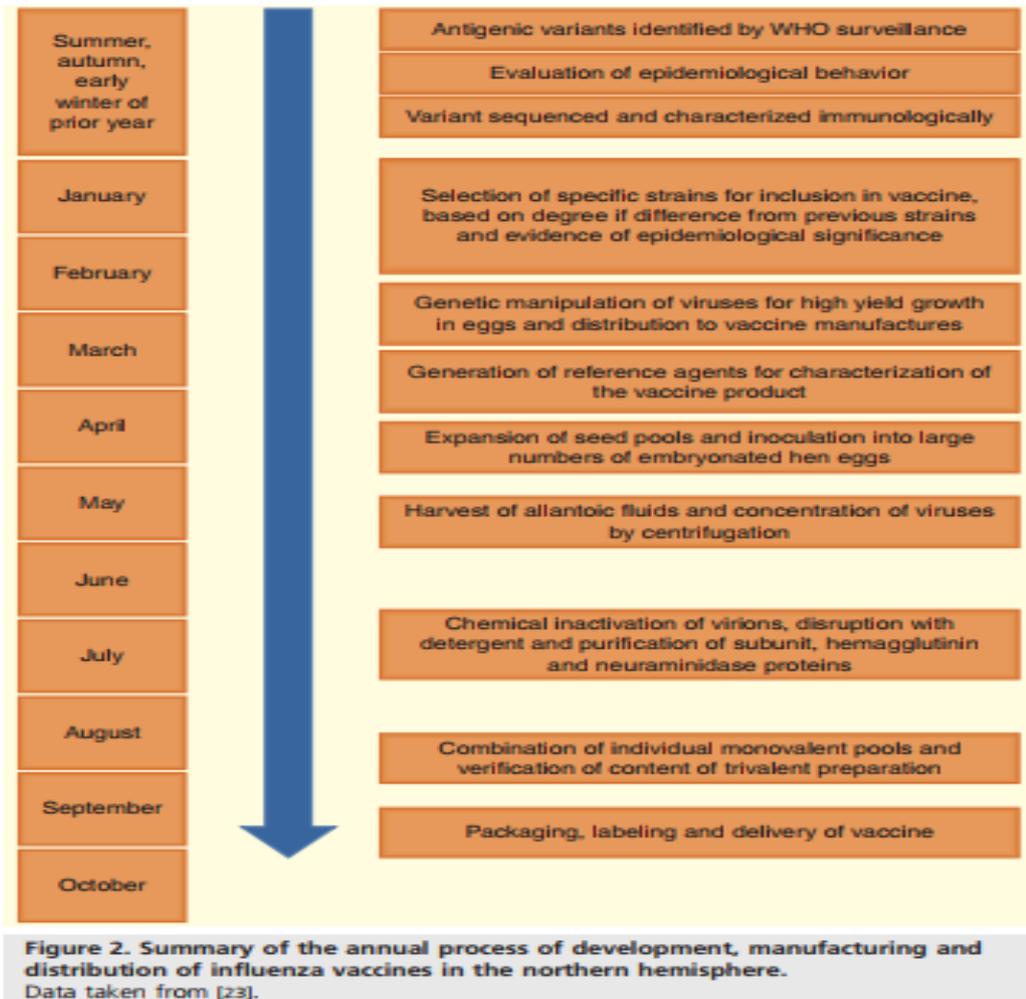


Figura 2. Sommario sul processo di sviluppo annuale dei vaccini antinfluenzali nell'emisfero nord.

3.5 Vaccino antinfluenzale in Italia oggi

Nella riunione annuale svoltasi a Febbraio 2019, l'OMS ha raccomandato la seguente composizione del vaccino quadrivalente per l'emisfero Nord nella stagione 2019-2020:

- Antigene analogo al ceppo A/Brisbane/02/2018 (H1N1)
- Antigene analogo al ceppo A/Kansas/14/2017 (H3N2)
- Antigene analogo al ceppo B/Colorado/06/2017 (B-Victoria)
- Antigene analogo al ceppo B/Phuket/2013-like (B-Yamagata)

Il periodo destinato alla vaccinazione va da Ottobre a Dicembre, anche se in generale è opportuno offrire la vaccinazione in qualsiasi momento della stagione influenzale ai pazienti eleggibili. Attualmente in Italia sono disponibili sia vaccini trivalenti contenenti 2 tipi di virus A e un tipo di virus B, sia vaccini quadrivalenti contenenti tutti e 4 i ceppi.

Le politiche nazionali legate all'utilizzo del vaccino antinfluenzale variano da paese a paese e cambiano, all'interno dello stesso paese, a seconda dei differenti target della popolazione.

In Italia le linee guida in merito alla vaccinazione antinfluenzale per la stagione 2019-2020 raccomandano il vaccino a tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età privi di controindicazioni al vaccino stesso. Inoltre la vaccinazione antinfluenzale viene offerta attivamente e gratuitamente ai soggetti che per le loro condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza.

Le categorie per le quali la vaccinazione è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente in Italia sono:

- Donne in stato di gravidanza.
- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
 - A) Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (incluse asma grave e BPCO).
 - B) Malattie dell'apparato cardiocircolatorio.
 - C) Diabete Mellito e altri disordini metabolici (compresi soggetti obesi con BMI>30).
 - D) Insufficienza Renale/Surrenale cronica.
 - E) Tumori.
 - F) Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie.
 - G) Stati di immunosoppressione (malattie congenite o acquisite, infezioni, farmaci).

H) Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale.

I) Epatopatie croniche.

J) Patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici.

- Soggetti di età pari o superiore a 65 anni.
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture lungodegenti.
- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze.
- Medici e personale sanitario.
- Forze di polizia e vigili del fuoco.
- Soggetti a stretto contatto con animali per motivi lavorativi (allevatori, addetti al trasporto, macellatori, veterinari).

Gli obiettivi legati alla copertura vaccinale, per tutti i gruppi target, sono i seguenti:

- Il 75% come obiettivo minimo perseguibile.
- Il 95% come obiettivo ottimale.

Per assicurare che la copertura vaccinale sia la più alta possibile, è richiesto lo svolgimento di iniziative volte a promuovere la vaccinazione da parte di tutti gli operatori sanitari. La tabella qui sotto (**Tabella 1**) riporta le indicazioni su dosaggio e modalità di somministrazione, e riassume le raccomandazioni attuali per età e gruppi di rischio specifici.

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi - 9 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV). 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 dosi (0,50 mL) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta. • 1 dose (0,50 mL) se già vaccinati negli anni precedenti. 	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di mismatch tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV o VIQCC non sono disponibili, deve essere utilizzato TIV non adiuvato.
10-17 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV). • Quadrivalente su colture cellulari (VIQCC). 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0,50 mL). 	(vedi 6 mesi - 9 anni)
18-64 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV). • Quadrivalente su colture cellulari (VIQCC). 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0,50 mL). 	TIV, QIV e VIQCC sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari. L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile.
>65 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV). • Quadrivalente su colture cellulari (VIQCC). • Trivalente (TIV) adiuvato con MF59. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dose (0,50 mL). 	TIV adiuvato e non, QIV e VIQCC sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età > 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una miglior efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente.

Tabella 1. Indicazioni su dosaggio, modalità di somministrazione e raccomandazioni attuali per età e gruppi di rischio specifici del vaccino antinfluenzale.

4.VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO

4.1 Agente infettivo

Streptococcus pneumoniae è un batterio gram-positivo con oltre 90 sierotipi; rappresenta l'agente eziologico più frequente della polmonite acquisita in comunità (CAP), ma è inoltre responsabile di altre infezioni come otite media e meningite. Può colonizzare il rinofaringe in modo asintomatico, ma è anche una delle principali cause di alta mortalità e morbilità nei neonati, negli anziani e nei soggetti immunocompromessi. Diversi fattori di patogenicità contribuiscono alla colonizzazione e allo sviluppo di malattie da pneumococco tra cui il più noto è la Pneumolisina, una tossina citolitica che possiede azione antifagocitaria e inibente i leucociti. Essendo intracellulare viene liberata all'atto della lisi della cellula che può essere indotta sia dal sistema immunitario che dall'Autolisina, un'altra tossina prodotta dallo stesso batterio.

L'esordio della polmonite è tipicamente brusco con la comparsa di sintomi quali febbre elevata, dispnea, tachipnea, tosse accompagnata da espettorato e dolore toracico in caso di interessamento pleurico. A questi sintomi si associano generalmente astenia, malessere, cefalea.

Tipicamente la polmonite pneumococcica è ad interessamento alveolare ed estensione lobare, evolvendo attraverso le tappe di congestione, epatizzazione rossa e poi grigia seguite da risoluzione, che in assenza di trattamento e in soggetti immunocompetenti avviene in sette-dieci giorni. Le complicanze sono costituite essenzialmente dall'estensione del processo infettivo con formazione di ascessi, atelettasie e ostruzione bronchiale; è anche

possibile la disseminazione ematica del patogeno che può causare gravi quadri di meningite ed endocardite.

La diagnosi di infezione polmonare si avvale dell'associazione di clinica, esami laboratoristici, microbiologici e sierologici. L'emocoltura può consentire una corretta diagnosi eziologica ma solo nel 60% dei casi è possibile isolare l'agente causale. Tra gli esami strumentali la radiografia del torace è sicuramente tra i più importanti e consente l'identificazione del classico quadro di "polmonite lobare".

Non essendo sempre conosciuto l'agente causale, la terapia spesso deve essere impostata su base empirica in attesa dell'isolamento microbico, e la durata e la via di somministrazione dipendono dalla gravità del quadro clinico. Solo in seguito al riconoscimento dell'agente causale potrà essere sostituita da una terapia mirata e guidata dall'antibiogramma.

4.2 Vaccino antipneumococcico (generalità)

Il vaccino antipneumococcico si divide in vaccino a cellule intere e vaccino a subunità: il primo include i vaccini vivi attenuati e inattivati, il secondo i vaccini polisaccaridici e coniugati. I vaccini più utilizzati e disponibili in commercio appartengono ai vaccini a subunità, come il PCV13 (ad oggi disponibile in Italia), costituito da 13 sierotipi ritenuti più importanti nel determinare patologie invasive. Tuttavia l'attuale utilizzo del vaccino aumenta la prevalenza delle malattie da pneumococco indotte da sierotipi non inclusi nel vaccino stesso, soprattutto nella popolazione over 65, ma anche nelle altre fasce di età [26, 27]. Inoltre la malattia da pneumococco rimane un peso considerevole per la popolazione anziana nonostante il vaccino PPV23; per questo motivo in questa fascia di popolazione è raccomandata la profilassi con entrambi i vaccini PCV13 e PPV23 [28] per superare i limiti

di ciascun vaccino e produrre una risposta immune superiore di quella ottenibile con il solo PPV23 (**Tabella 2**). Pertanto sono in studio nuovi potenziali vaccini che possano proteggere efficacemente dalla polmonite e che sono tutt'ora sottoposti a studi clinici (**Tabella 3**).

I vaccini vivi attenuati si basano sull'impiego di una forma attenuata dell'agente patogeno in grado di innescare una risposta immunitaria. Quelli attualmente disponibili sono i più economici [29].

I vaccini inattivati vengono prodotti trattando l'agente patogeno con prodotti chimici o processi fisici e risultano più sicuri rispetto ai vaccini vivi attenuati mantenendo una buona efficacia di protezione e una buona riduzione del tasso di colonizzazione batterica [30].

I vaccini proteici ricombinanti sono costituiti da antigeni proteici purificati che sono stati prodotti e sviluppati nei batteri [31]. L'antigene proteico induce la produzione di anticorpi in una persona vaccinata, proteggendola così dalla malattia. Diversi vaccini proteici ricombinanti sono stati sviluppati per ottenere una sufficiente risposta immunitaria protettiva (**Tabella 3**).

Il vaccino polisaccaridico sfrutta il polisaccaride presente sulla capsula dei batteri capsulati, che risulta essere uno dei principali fattori di patogenicità. Tuttavia l'antigene polisaccaridico interagisce direttamente con le cellule B inducendo una risposta anticorpale senza l'attivazione delle cellule T. Da ciò deriva la sua inadeguata protezione nei confronti dei neonati, i quali non possiedono una risposta B matura ed efficace [32]. Il vaccino contro il polisaccaride pneumococcico PPV23 comprende 23 sierotipi (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F), che sono responsabili dell'85-90% delle infezioni invasive da pneumococco nel mondo (OMS 2017c). PPV23 è efficace contro la malattia da pneumococco invasiva ed è raccomandato alle persone di età superiore ai 50 anni e ai bambini di età superiore ai 2 anni [33].

Il vaccino coniugato sfrutta antigeni polisaccaridici coniugati con proteine carrier [34]. A differenza dei vaccini polisaccaridici, il vaccino coniugato può indurre una risposta a cellule T, garantendo un'immunogenicità superiore e un'immunità più duratura nel tempo [35]. PCV7 include i sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, mentre PCV10 i sierotipi 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. I sierotipi 3, 6A e 19A sono stati aggiunti nel PCV13. PCV7 ha dimostrato di avere effetti protettivi contro la malattia invasiva da pneumococco, la polmonite e l'otite media [36, 37]. Inoltre PCV7 potrebbe proteggere adulti con infezione da HIV dall'infezione pneumococcica [38]. PCV13 ha ridotto marcatamente l'incidenza di polmonite pneumococcica nei bambini in quanto i sierotipi 19A e 3 sono responsabili circa della metà dei casi di polmonite infantile [39]. La vaccinazione PCV13 è raccomandata sia nei neonati e bambini che negli adulti. Inoltre è interessante notare che in Svezia sono stati registrati dei casi di aumento di infezioni del sierotipo 6C in coorti di pazienti trattati con il vaccino PCV10, cosa che non si è verificata in altre coorti trattate con il vaccino PCV13. Questo può essere spiegato dal fatto che il ceppo 6A, incluso nel PCV13 ma non nel PCV10, offre immunità verso il ceppo 6C per fenomeni di cross-protezione [40]. Entrambi questi coniugati hanno portato ad ottimi risultati protettivi, ottenendo un'evidente riduzione della frequenza di malattia pneumococcica nei più giovani. Negli adulti e nei più anziani questi dati sono meno evidenti e ciò è legato soprattutto all'aumento di infezioni sostenute da ceppi non compresi nelle formulazioni vaccinali.

Diversi studi sono stati condotti per valutare le differenze in termini di efficacia, immunogenicità e sicurezza tra il vaccino PPSV23 e il PCV13. Da questi è emerso che la risposta ad una singola dose di PCV13 sia comparabile (non inferiore) ad una dose di PPSV23 e, per la maggioranza dei sierotipi comuni, questa sia statisticamente superiore. Inoltre è stato osservato come l'esecuzione del vaccino PPSV23 a distanza di 4 anni da una prima dose di PCV13 dia una risposta notevolmente migliore rispetto ad una dose di PPSV23 o PCV13 data a distanza di 4 anni da una prima dose di PPSV23. Questi dati evidenziano

come una prima stimolazione antigenica data dal vaccino coniugato sia in grado di innescare una risposta a cellule T che garantisca immunità duratura ed efficace; quindi se è necessario somministrarli consecutivamente è meglio somministrare prima il PCV13 [41, 42, 43].

	Efficacia	Limitazioni
PPV23 (vaccino polisaccaridico)	<ul style="list-style-type: none"> • Copertura di 23 sierotipi • Efficacia contro malattia invasiva da pneumococco • Minimizzazione della severità della polmonite 	<ul style="list-style-type: none"> • Bassa immunogenicità • Bassa efficacia sulla prevenzione della polmonite da pneumococco
PCV13 (vaccino coniugato)	<ul style="list-style-type: none"> • Maggior immunogenicità del PPV23 • Efficacia contro la polmonite • Efficacia contro malattia invasiva da pneumococco 	<ul style="list-style-type: none"> • Copertura di soli 13 sierotipi • Alti costi

Tabella 2. Confronto vaccini antipneumococcici PPV23 e PCV13.

Nome	Composizione	Istituto	Status	Identific.
V114	Vaccino coniugato polisaccaridico 15-valente (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F).	Merck Sharp & Dohme Corp.	Fase 2 completata	NCT01513551
V114 w/Alum	Come sopra (V114)	Merck Sharp & Dohme Corp.	Fase 2 completata	NCT01215188
Whole cell vaccine (SPWCV) W/Alum DPly/PhtD w/PHiD-CV	S. pneumoniae non capsulato inattivo	PATH	Fase 1 completata	NCT01537185
	Vaccino proteico (Infanrix hexa)	GSK	Fase 2 completata	NCT01204658
PHiD-CV	Vaccino coniugato 10-valente (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F).	GSK	Fase 3 completata	NCT02447432
IC47	Vaccino proteico ricombinato purificato	Valneva Austria	Fase 1 completata	NCT00873431
09-RASV-Sp-01	Ceppo Salmonella Typhi PsPa attenuato non virulento	Arizona state university	Fase 1 completata	NCT01033409
PHiD-CV w/PPV23	Vaccino coniugato 10-valente (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)	GSK	Fase 3 completata	NCT00907777
PepA/PhtD/PlyD1	Vaccino proteico	International centre Bangladesh/Sa nofi	Fase 1 completata	NCT01764126

Tabella 3. Nuovi vaccini antipneumococcici in studio.

Un altro aspetto importante per facilitare l'immunizzazione è la possibilità di somministrare simultaneamente il vaccino pneumococcico al vaccino antinfluenzale, essendo numerosi i soggetti che rientrano nelle indicazioni alla profilassi di entrambi i vaccini. Studi condotti a tal proposito hanno evidenziato una lieve riduzione dell'efficacia della risposta nei confronti dello pneumococco rispetto a quando il vaccino PCV13 viene somministrato da solo. Tuttavia la somministrazione concomitante dei due vaccini non ha influito sulla persistenza in circolo degli anticorpi rivolti contro gli antigeni di capsula; inoltre i livelli anticorpali dopo la rivaccinazione al quinto anno non differiscono tra pazienti che hanno ricevuto il PCV13 concomitante al vaccino antinfluenzale o a distanza di un mese.

Per quanto riguarda la sicurezza del vaccino, la maggior parte delle reazioni avverse registrate sono limitate e lievi, e non sono state evidenziate differenze né tra i soggetti che hanno ricevuto una seconda dose di PCV13 a distanza di un anno dalla prima, né tra i soggetti che hanno ricevuto una prima dose di PCV13 a distanza di un anno dalla prima di PPSV23. Anche l'associazione con il vaccino antinfluenzale somministrato simultaneamente non evidenzia variazioni nella frequenza o nella gravità degli effetti avversi, se non per un lieve aumento della frequenza di cefalea.

La polmonite più comune CAP è principalmente causata da *S. pneumoniae*. Anche se gli antibiotici sono stati e sono tutt'ora utilizzati per trattare la polmonite, l'incidenza delle resistenze agli antibiotici è aumentata, e il rischio di polmonite nei bambini e negli anziani con risposte immunitarie meno efficienti è alto. Quindi per prevenire la polmonite, la malattia pneumococcica invasiva o la sepsi, l'OMS consiglia la vaccinazione. Inoltre il virus dell'influenza è un fattore critico per l'aumento del rischio di polmonite pneumococcica, ed è direttamente correlato ad una maggiore mortalità. Dopo l'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato (PCV), l'incidenza di polmonite e malattia invasiva è

notevolmente diminuita. Tuttavia l'attuale vaccino non può prevenire l'insorgenza di malattie da pneumococco causate da sierotipi diversi da quelli inclusi nel vaccino. Si pensa che oltre il 50% delle forme gravi di polmonite pneumococcica invasiva nella popolazione anziana siano causate da ceppi non compresi nel vaccino ed è per questo che sarà necessario svilupparne nuovi per ottenere protezione verso un maggior numero di sierotipi.

4.3 Vaccino antipneumococcico in Italia oggi

Il vaccino coniugato attualmente disponibile in Italia è il PCV13 il quale, contenendo i 13 sierotipi più importanti nel determinare patologie invasive da pneumococco, ha dimostrato un'efficace azione protettiva. I sierotipi contenuti nel vaccino sono: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. Il vaccino è indicato nei nuovi nati secondo un calendario vaccinale che prevede la prima dose al terzo mese, la seconda al quinto/sesto mese e la terza dose all'undicesimo/tredicesimo mese di vita.

Nell'anziano è inoltre necessario offrire attivamente la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato seguita da una dose di vaccino polisaccaridico. Va posta attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immune. La coorte cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età. Inoltre la vaccinazione pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antiinfluenzale (che rappresenta in tale caso una occasione opportuna), ma può anche essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno.

La vaccinazione antipneumococco è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza delle seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- Cardiopatie e pneumopatie croniche;

- Cirrosi epatica ed epatopatie croniche;
- Alcolismo;
- Diabete mellito;
- Fistole liquorali e portatori di impianti cocleari;
- Anemia falciforme e talassemia;
- Immunodeficienze congenite e acquisite;
- Asplenia anatomica e funzionale;
- Neoplasie diffuse, leucemia, linfomi, mieloma multiplo;
- Trapianto di organo o midollo;
- Immunosoppressione iatrogene significativa;
- Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica;
- Infezione da HIV.

5.LO SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo primario dello studio è quello di analizzare, in una coorte di pazienti affetti da Sclerosi Sistemica, Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide e altre patologie reumatiche autoimmuni, e quindi individui a maggior rischio di contrarre infezioni sia a causa della malattia ma soprattutto per la terapia immunosoppressiva, gli effetti, la sicurezza e la copertura vaccinale ottenuti sia per il vaccino antinfluenzale che per il vaccino antipneumococcico. L'impiego dei vaccini consentirebbe una riduzione delle complicanze legate all'infezione, del tasso di ricoveri, delle comorbidità e della mortalità dei malati. Sono stati valutati i tassi di vaccinazione di entrambi i vaccini in diversi sottogruppi di pazienti e la fonte di raccomandazione per il vaccino stesso. La copertura vaccinale ottenuta è risultata essere superiore rispetto a quella di altri studi simili. L'età superiore ai 65 anni, la malattia interstiziale polmonare e la terapia immunosoppressiva sono le caratteristiche che maggiormente abbiamo correlato all'accettazione di entrambi i vaccini utilizzando analisi univariate, ma la regressione logistica multivariata ha dimostrato una correlazione significativa solo con l'età e i fattori terapeutici.

6.MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto tra i pazienti seguiti dalla Clinica Immunologica dell'ospedale policlinico IRCCS San Martino di Genova e in collaborazione con i dati integrati dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. A partire dal settembre 2017 a tutti i pazienti di età superiore ai 18 anni è stato proposto un modulo di consenso informato sulla partecipazione a questo studio, dopodichè sono state raccolte tutte le informazioni in merito.

RACCOLTA DATI E ANALISI STATISTICA

I dati raccolti riguardavano il sesso, l'età, la malattia autoimmune in questione e la rispettiva data della diagnosi, lo status della vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica, le terapie in corso e i farmaci utilizzati (terapia steroidea, DMARDs e farmaci biologici), gli effetti avversi scatenati dai vaccini, gli eventi infettivi post-vaccinazione e le comorbidità di ogni soggetto (malattie emato-oncologiche, malattie polmonari, malattie cardiovascolari, diabete mellito e malattie renali). Tutti i pazienti sono stati indirizzati al Dipartimento di Igiene per una valutazione e tutti coloro che non erano stati precedentemente vaccinati e che hanno acconsentito al protocollo di vaccinazione hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale stagionale: il 13-valente coniugato e/o il 23-valente polisaccaridico. I dati sono stati combinati con i dati preesistenti riguardanti la salute del paziente e la rispettiva progressione di malattia, il coinvolgimento di organi interni, comorbidità significative e le terapie in atto, con particolare riguardo alle terapie immunosoppressive. Quindi è stata eseguita un'analisi statistica valutando il tasso di vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica tra i vari sottogruppi di pazienti (comorbidità, età > 65 anni, terapia immunosoppressiva). Le

variabili quantitative sono state descritte con parametri quali media, mediana e intervalli QI; le variabili qualitative con proporzioni e percentuali. La correlazione tra la somministrazione del vaccino e altri fattori è stata identificata con il test di Fischer e il test del chi-quadrato di Yates. Per calcolare la regressione logistica binomiale tra la vaccinazione e le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti e per valutarne il rapporto di probabilità Odds Ratio (OR) è stato usato il “IBM SPSS Statistics version 25”.

7.RISULTATI

CARATTERISTICHE CLINICHE E DEMOGRAFICHE

Duecentocinquantadue pazienti in totale sono stati reclutati nello studio. L'età media e la mediana sono pari a 59; il sesso femminile, come immaginabile visti i dati epidemiologici delle malattie in questione, prevale nettamente su quello maschile, con un numero complessivo di donne pari a 207, equivalente all'82% del totale. Il numero di soggetti di età over 65 è pari a 96 (38%). Molti sono anche i soggetti affetti da comorbidità ritenute significative. Le più frequenti sono la cardiopatia con 80 individui (31.7%) e la pneumopatia con 72 individui (28.5%). Gli aspetti clinici e demografici sono stati valutati separatamente anche in due sottogruppi, scegliendo le due malattie più rappresentative del campione, la SSc, con 159 casi (63% del totale dei pazienti), e il LES, con 52 casi (20.6%). Tutti i seguenti dati sono riportati nella tabella sottostante (**Tabella 4**).

	TOTALE (252)	SSc (159)	LES (52)
<i>Età media</i>	59	63,7	46,4
<i>Mediana (età)</i>	59 (49-72)	61 (49,25-73)	59 (40,25-61)
<i>Femmine</i>	82% (207)	85% (135)	80,7% (42)
<i>Over 65</i>	38% (96)	48% (76)	11,5% (6)
<i>Vaccino I.</i>	60% (153)	70,44% (112)	38,4% (20)
<i>Vaccino P.</i>	53,5% (132)	73% (116)	11,5% (6)
<i>Comorbidità cardio</i>	31,7% (80)	38,3% (61)	23% (12)
<i>Comorbidità pneumo</i>	28,5% (72)	35,2% (56)	5% (3)
<i>>2 comorbidità</i>	22,2% (56)	18,8% (30)	11,5% (6)

Tabella 4. Tabella demografica e suddivisione in sottogruppi (SSc e LES).

TASSI DI VACCINAZIONE

Sono stati calcolati i tassi di vaccinazione sia per il vaccino antinfluenzale che per il vaccino antipneumococcico, comparando i risultati ottenuti tra i tassi di vaccinazione di tutti i pazienti dello studio e quelli dei due sottogruppi più rappresentativi (SSc e LES). Per quanto riguarda il vaccino antinfluenzale, il tasso di vaccinazione ha raggiunto il 60%, mentre quello antipneumococcico il 53.5%. Nella sottopopolazione SSc i vaccinati sono stati rispettivamente il 70.44% per influenza e 73% per pneumococco. Nella sottopopolazione LES il tasso è decisamente più basso, probabilmente per la netta riduzione dell'età media dei pazienti, arrivando al 38.4% per il vaccino antinfluenzale e all'11.5% per il vaccino antipneumococcico. L'età media dei soggetti vaccinati risulta infatti essere di 63,5 anni per influenza e quasi 66 anni per pneumococco, contro i 46 anni di età media del sottogruppo LES. Anche le comorbidità cardiovascolari e polmonari aumentano in percentuale nei sottogruppi vaccinati, raggiungendo il 37.9% e 35,3% nell'influenza e il 39,4% per entrambe le comorbidità nello pneumococco (Tabella 5).

	TOTALE (252)	VACCINO I. (153)	VACCINO P. (132)
<i>Età media</i>	59	63,5	65,7
<i>Over 65</i>	38% (96)	52,9% (81)	55,3% (73)
<i>Maschi</i>	18% (45)	20% (31)	17,4% (23)
<i>Femmine</i>	82% (207)	80% (122)	82,6% (109)
<i>Comorbidità cardio</i>	31,7% (80)	37,9% (58)	39,4% (52)
<i>Comorbidità pneumo</i>	28,5% (72)	35,3% (54)	39,4% (52)

Tabella 5. Tassi di vaccinazione correlati ad altri fattori.

Per quanto riguarda i soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva, questi erano in totale 152 (60,3%) e ben 132 di questi erano in terapia con almeno un DMARDs. Tra quelli che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale il 58,1% era in terapia immunosoppressiva, mentre tra quelli che hanno ricevuto il vaccino antipneumococcico il 51,5%. In entrambi i sottogruppi circa l'88% dei soggetti trattati assumeva almeno un DMARDs (**Tabella 6**).

	TOTALE (252)	VACCINO I. (153)	VACCINO P. (132)
TERAPIA IMMUNOSOPPR.	60,3% (152)	58,1% (89)	51,5% (68)
• <i>DMARDs</i>	52,4% (132)	51,6 % (79)	45,4% (60)
• <i>Tp. Steroidea</i>	25,4% (64)	21,5% (33)	11,3% (15)
• <i>Biologici</i>	10,7% (27)	6,5% (10)	1,5% (2)

Tabella 6. Tassi di vaccinazione e correlazione con terapia immunosoppressiva.

ODDS RATIO

La correlazione più significativa riscontrata con l'uptake vaccinale è stata l'età > 65 anni ($p < 0.001$), valida per entrambi i vaccini, essendo questo parametro già da sé un'indicazione importante per la vaccinazione. Nella popolazione totale (252 pazienti) è stata riscontrata un'alta correlazione anche tra la somministrazione del vaccino antipneumococcico con i pazienti in terapia steroidea ($p = 0,008$) e in terapia con farmaci biologici ($p = 0,014$).

Per quanto riguarda il sottogruppo di pazienti affetti da SSc (159 pazienti), oltre all'età > 65 anni, è stata riscontrata un'alta significatività per la correlazione tra la somministrazione del vaccino antinfluenzale con la durata di malattia superiore ai 10 anni ($p = 0,006$), nonostante il dato fosse presente solo nel 61,6% dei pazienti sclerodermici, e con la terapia con DMARDs ($p = 0,047$); sempre nello stesso sottogruppo di pazienti, oltre all'età, è stata riscontrata un'alta significatività per la correlazione tra la somministrazione del vaccino antipneumococcico con la terapia sia con steroidi che con farmaci biologici ($p < 0,001$ e $p = 0,057$).

Nel sottogruppo di pazienti affetti da LES (52 pazienti) non sono state riscontrate correlazioni significative tra l'uptake vaccinale e gli altri parametri, ad eccezione della somministrazione del vaccino antinfluenzale con le comorbidity pneumologiche ($p = 0,066$). Questi dati sono molto probabilmente dovuti all'ampia eterogeneità del campione di pazienti presenti nel sottogruppo LES rispetto alle altre categorie.

La correlazione tra la somministrazione del vaccino e gli altri fattori è stata identificata con il test del chi-quadrato di Fischer. Per calcolare la regressione logistica binomiale tra la vaccinazione e le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti e per valutarne il rapporto di probabilità Odds Ratio (OR), è stato usato il "IBM SPSS Statistics version

25". Le caratteristiche valutate sono state il sesso, l'età > 65 anni, la durata di malattia > 10 anni, le comorbidità (emato-oncologiche, polmonari, cardiovascolari, diabete, malattie renali) e il numero di comorbidità, la terapia (terapia steroidea, DMARDs e farmaci biologici), le reazioni avverse (comuni e severe) e le infezioni post-vaccinazione (ILI, LRTI e altre meno frequenti).

Le tabelle sottostanti (**Tabelle 7, 8, 9, 10**) riassumono i rapporti Odds Ratio (OR) di ogni fattore con l'uptake vaccinale antinfluenzale e antipneumococcico. L'età > 65 anni è confermato quale fattore maggiormente correlato con entrambe le vaccinazioni: gli OR sono rispettivamente OR=8,064 per il vaccino antinfluenzale e OR=5,099 per il vaccino antipneumococcico. La terapia ha dimostrato una buona correlazione con la somministrazione del vaccino antipneumococcico (OR=4,370) ma non con quello antinfluenzale; nel sottogruppo di pazienti affetti da SSc, diabete (OR=4,351) e terapia con DMARDs (OR=4,233) sono i due parametri maggiormente correlati con la somministrazione del vaccino antinfluenzale ma non con quello antipneumococcico. Come già detto precedentemente non sono state trovate importanti correlazioni tra l'uptake vaccinale e le caratteristiche dei pazienti appartenenti al sottogruppo LES.

Non sono risultate calcolabili, nel sottogruppo di pazienti affetti da SSc, i RAW OR di entrambe le vaccinazioni correlate alla durata della terapia, probabilmente per la carenza di dati relativi a questo parametro.

Tabella 7. Analisi statistica e OR di tutti i pazienti partecipanti con il vaccino antinfluenzale.

	RAW OR	Adjusted OR	95% I.C.	Sign. (p)
Sesso	<i>0,648</i>	<i>0,460</i>	<i>0,162 – 1,303</i>	<i>0,144</i>
Femminile				
Età > 65 aa	<i>6,300</i>	<i>8,064</i>	<i>2,835 – 22,934</i>	<i><0,001</i>
Durata malattia > 10 aa	<i>1,258</i>	<i>1,751</i>	<i>0,816 – 3,754</i>	<i>0,150</i>
Comorbidità emato-oncologiche	<i>1,306</i>	<i>0,832</i>	<i>0,064 – 10,891</i>	<i>0,888</i>
Comorbidità pneumologiche	<i>2,455</i>	<i>3,940</i>	<i>0,531 – 29,259</i>	<i>0,180</i>
Diabete	<i>1,175</i>	<i>2,609</i>	<i>0,290 – 23,486</i>	<i>0,392</i>
Comorbidità cardiovascolari	<i>2,017</i>	<i>2,296</i>	<i>0,414 – 12,733</i>	<i>0,342</i>
Comorbidità renali	<i>0,891</i>	<i>0,727</i>	<i>0,103 – 5,119</i>	<i>0,748</i>
Terapia	<i>0,795</i>	<i>0,433</i>	<i>0,083 – 2,245</i>	<i>0,319</i>
Tp. Steroidea	<i>0,603</i>	<i>0,947</i>	<i>0,359 – 2,493</i>	<i>0,912</i>
Tp. DMARDs	<i>0,927</i>	<i>1,822</i>	<i>0,454 – 7,311</i>	<i>0,397</i>
Tp. Biologici	<i>0,337</i>	<i>0,553</i>	<i>0,190 – 1,614</i>	<i>0,278</i>
Almeno 1 comorbidità	<i>2,028</i>	<i>0,763</i>	<i>0,110 – 5,280</i>	<i>0,784</i>

Tabella 8. Analisi statistica e OR di tutti i pazienti partecipanti con il vaccino antipneumococcico.

	RAW OR	Adjusted OR	95% I.C.	Sign. (p)
Sesso	<i>1,064</i>	<i>0,900</i>	<i>0,300 – 2,698</i>	<i>0,850</i>
Femminile				
Età > 65 aa	<i>5,218</i>	<i>5,099</i>	<i>1,998 – 13,014</i>	<i>0,001</i>
Durata malattia > 10 aa	<i>0,571</i>	<i>0,749</i>	<i>0,333 – 1,683</i>	<i>0,484</i>
Comorbidità emato-oncologiche	<i>1,142</i>	<i>0,658</i>	<i>0,060 – 7,278</i>	<i>0,733</i>
Comorbidità pneumologiche	<i>3,250</i>	<i>1,943</i>	<i>0,194 – 19,432</i>	<i>0,572</i>
Diabete	<i>0,667</i>	<i>1,583</i>	<i>0,132 – 18,909</i>	<i>0,717</i>
Comorbidità cardiovascolari	<i>2,040</i>	<i>1,264</i>	<i>0,199 – 8,010</i>	<i>0,804</i>
Comorbidità renali	<i>0,786</i>	<i>0,569</i>	<i>0,058 – 5,603</i>	<i>0,629</i>
Terapia	<i>0,455</i>	<i>4,370</i>	<i>0,708 – 26,976</i>	<i>0,112</i>
Tp. Steroidea	<i>0,186</i>	<i>0,194</i>	<i>0,057 – 0,656</i>	<i>0,008</i>
Tp. DMARDs	<i>0,556</i>	<i>0,256</i>	<i>0,053 – 1,232</i>	<i>0,089</i>
Tp. Biologici	<i>0,058</i>	<i>0,122</i>	<i>0,022 – 0,658</i>	<i>0,014</i>
Almeno 1 comorbidità	<i>1,870</i>	<i>0,951</i>	<i>0,120 – 7,529</i>	<i>0,962</i>

Tabella 9. Analisi statistica e OR del sottogruppo di pazienti affetti da SSc con il vaccino antinfluenzale.

	RAW OR	Adjusted OR	95% I.C.	Sign. (p)
Sesso	0,623	0,467	0,188 – 1,163	0,102
Femminile				
Età > 65 aa	5,455	8,325	3,187 – 21,749	0,000
Durata malattia > 10 aa	<i>Non calcolabile</i>	0,172	0,050 – 0,586	0,006
Comorbidità emato-oncologiche	0,764	0,272	0,028 – 2,654	0,263
Comorbidità pneumologiche	2,387	2,104	0,551 – 8,034	0,277
Diabete	2,841	4,351	0,522 – 36,261	0,174
Comorbidità cardiovascolari	2,615	1,294	0,395 – 4,244	0,671
Comorbidità renali	1,004	0,430	0,099 – 1,865	0,260
Terapia	0,726	0,275	0,051 – 1,481	0,133
Tp. Steroidea	0,731	0,551	0,187 – 1,622	0,279
Tp. DMARDs	0,960	4,233	1,016 – 17,631	0,047
Tp. Biologici	0,581	0,795	0,212 – 2,977	0,734
Almeno 1 comorbidità	2,934	3,300	0,693 – 15,722	0,134

Tabella 10. Analisi statistica e OR del sottogruppo di pazienti affetti da SSc con il vaccino antipneumococcico.

	RAW OR	Adjusted OR	95% I.C.	Sign. (p)
Sesso	0,853	0,535	0,207 – 1,386	0,198
Femminile				
Età > 65 aa	6,006	6,427	2,543 – 16,245	0,000
Durata malattia > 10 aa	<i>Non calcolabile</i>	0,707	0,209 – 2,384	0,854
Comorbidità emato-oncologiche	0,613	0,222	0,019 – 2,551	0,227
Comorbidità pneumologiche	3,659	2,022	0,532 – 7,681	0,301
Diabete	0,997	2,348	0,307 – 17,958	0,411
Comorbidità cardiovascolari	2,358	0,773	0,223 – 2,688	0,686
Comorbidità renali	0,624	0,293	0,063 – 1,356	0,116
Terapia	0,330	2,388	0,365 – 15,625	0,364
Tp. Steroidea	0,171	0,077	0,018 – 0,323	0,000
Tp. DMARDs	0,457	0,508	0,103 – 2,498	0,405
Tp. Biologici	0,123	0,153	0,022 – 1,058	0,057
Almeno 1 comorbidità	2,531	3,585	0,680 – 18,904	0,132

EFFICACIA E SICUREZZA

L'efficacia delle vaccinazioni è stata valutata attraverso il numero degli eventi infettivi riscontrati nei soggetti vaccinati dopo la vaccinazione: dei 153 soggetti vaccinati per influenza, 11 (7,1%) hanno avuto almeno un evento infettivo; 6 di questi avevano ricevuto anche il vaccino antipneumococcico, mentre i rimanenti avevano ricevuto solo quello influenzale. Le infezioni più riscontrate sono state lievi forme di ILI e LRTI.

Per quanto riguarda la sicurezza sono state prese in considerazione sia reazioni avverse comuni che reazioni avverse severe alla somministrazione del vaccino. Non è stata registrata nessuna reazione di tipo severo, e solamente tre reazioni avverse comuni

(1,8%), due in soggetti che avevano ricevuto entrambi i vaccini, e una in un paziente in cui era stato somministrato solo quello antinfluenzale.

8.DISCUSSIONE

L'influenza stagionale e le infezioni pneumococciche occupano un ruolo importante tra le infezioni del tratto respiratorio in termini di incidenza, morbilità e mortalità, specialmente tra i soggetti con malattia reumatica autoimmune come la SSc o il LES. Le vaccinazioni considerate in questo studio hanno dimostrato un elevato livello di sicurezza ed efficacia e dovrebbero essere raccomandate sia dai medici generici che dai medici specializzati: infatti altri studi hanno dimostrato come i pazienti che hanno ricevuto una diretta raccomandazione da un medico abbiano una probabilità significativamente maggiore di vaccinarsi rispetto ad altri. Anche i pazienti seguiti da cure specialistiche hanno maggiori probabilità di vaccinarsi rispetto alla popolazione generale [44].

Lo scopo di questo studio doveva valutare la copertura vaccinale contro l'influenza e lo *S. Pneumoniae* in una coorte di pazienti con malattia reumatica autoimmune. Le caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi nello studio rispecchiano i dati presenti in letteratura, sia per quanto riguarda l'età media e la percentuale di soggetti over 65, sia per quanto riguarda le proporzioni tra i due sessi, con una netta maggioranza del sesso femminile su quello maschile. Le percentuali di pazienti affetti da comorbidità di rilievo sono analoghe a quelle individuate in altri studi simili, con una prevalenza dell'interessamento cardiovascolare e polmonare; le comorbidità tendono a divenire più

frequenti con l'aumentare dell'età media dei pazienti, e anche questo dato rispecchia la letteratura.

Abbiamo riscontrato una copertura vaccinale pari al 60% per l'influenza e pari al 53,5% per lo pneumococco, raggiungendo l'apice di vaccinazioni nel sottogruppo di pazienti affetti da SSc dove le coperture hanno raggiunto rispettivamente il 70,44% e il 73%, raggiungendo gli obiettivi preposti e superando le coperture ottenute in altri studi simili.

Il fattore maggiormente correlato alla vaccinazione sia antinfluenzale che antipneumococcica è stata l'età dei soggetti, come precedentemente dimostrato dall'analisi statistica dei risultati, ma anche le terapie in atto tuttavia rappresentano un importante parametro che si associa alla vaccinazione.

Le analisi sulla sicurezza e sull'efficacia hanno ottenuto risultati significativi. La riduzione del tasso di ospedalizzazione, della severità delle comorbidità e della mortalità è paragonabile a quella ottenuta in altri studi analoghi; i numeri delle reazioni avverse sono anche migliori, non essendo stata registrata neanche una reazione severa e solamente tre reazioni avverse comuni tra tutti i pazienti vaccinati (<2%).

In conclusione, emerge dunque da questi dati il vantaggio che si otterrebbe attraverso la formulazione di linee guida che possano regolamentare la vaccinazione in pazienti affetti da malattia reumatica autoimmune, ed in particolar modo tra quelli affetti da sclerodermia, arrivando a ritenerle malattie in cui le vaccinazioni siano fortemente raccomandate. Questo porterebbe non solo ad una riduzione del rischio infettivo in sé ma anche ad una maggior facilità di gestione dei pazienti e ad un'importante riduzione dei costi globali per il sistema sanitario.

9.BIBLIOGRAFIA

1. *UNIREUMA – REUMATOLOGIA – Valentini, Bombardieri, Cutolo, Ferraccioli, Matucci Cerinic, Montecucco, Valesini, Adami, Afeltra, Bagnato, Cantatore, De Vita, Ferri, Galeazzi, Gerli, Giacomelli, Govoni, Grassi, Lapadula, Mathieu, Meliconi, Meroni, Passiu, Perosa, Perricone, Punzi, Triolo. Per studenti e medici di medicina generale, II edizione.*

2. *Manuale di Malattie Infettive, II edizione – Mauro Moroni, Spinello Antinori, Vincenzo Vullo.*

3. *Liao Z, Tang H, Xu X, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients compared with healthy controls: a metaanalysis. PLoS One 2016;11:e0147856.*

4. *Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. Arthritis Care Res 2014;66:1016–26.10.1002/acr.22246.*

5. *van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Arthritis Rheum 2010;62:75–81.*

6. *Arad U, Tzadok S, Amir S, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. Vaccine 2011;29:1643–8.*

7. *Kostianovsky A, Charles P, Alves J-F, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. Clin Exp Rheumatol 2012;30(1 Suppl 70):S83–9.*

8. *Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, et al. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. J Rheumatol 2014;41:648–57.*

9. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010;134:113–20.
10. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:937–41.
11. Gelinck LBS, Teng YKO, Rimmelzwaan GF, et al. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1402–3.10.1136/ard.2007.071878.
12. Park JK, Lee MA, Lee EY, et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1559–65.
13. Park JK, Lee YJ, Shin K, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2018;388:annrheumdis-2018-213222–904.10.1136/annrheumdis-2018-213222.
14. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*, 222(5732), 66–68 (1933).
15. Kendal AP, Phillips DJ, Webster RG, Galland GG, Reimer CB. Effect of test system on the ability of monoclonal antibodies to detect antigenic drift in influenza A(H1N1) virus haemagglutinins. *J. Gen. Virol.*, 54(Pt 2), 253–261 (1981).
16. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization. *Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep*, 52(RR-13), 1–8 (2003).
17. Francis T. The development of the 1943 vaccination study of the commission on influenza. *Am J Epidemiol*, 42(1), 1–11 (1945).

18. Burnet FM. Influenza virus on the developing egg. IV. The pathogenicity and immunizing power of egg virus for ferrets and mice. *Br. J. Exp. Pathol.*, 18(1), 37–43 (1937).
19. Francis T, Salk JE, Pearson HE, Brown PN. Protective effect of vaccination against induced influenza A. *J. Clin. Invest.*, 24(4), 536–546 (1945).
20. Salk JE, Pearson HE, Brown PN, Francis T. Protective effect of vaccination against induced influenza B. *J. Clin. Invest.*, 24(4), 547–553 (1945).
21. Salk JE, Menke WJ, Francis T. A clinical, epidemiological and immunological evaluation of vaccination against epidemic influenza. *Am J Epidemiol*, 42(1), 57–93 (1945).
22. Mulder J, Masurel N. Pre-epidemic antibody against 1957 strain of Asiatic influenza in serum of older people living in the Netherlands. *Lancet*, 1(7025), 810–814 (1958).
23. Cockburn WC, Delon PJ, Ferreira W. Origin and progress of the 1968–69 Hong Kong influenza epidemic. *Bull. World Health Organ.*, 41(3), 345–348 (1969).
24. Kendal AP, Maassab HF, Alexandrova GI, Ghendon YZ. Development of cold-adapted recombinant live, attenuated influenza A vaccines in the U.S.A. and U.S.S.R. *Antiviral Res.*, 1(6), 339–365 (1982).
25. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*, 21(16), 1776–1779 (2003).
26. Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, Ray SM, Reingold AL, Hadler J, Schaffner W, Lynfield R, Thomas AR, Li J, Campsmith M, Whitney CG, Schuchat A (2006) Changes in invasive Pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization. *Ann Intern Med* 144:1–9.
27. Croucher NJ, Finkelstein JA, Pelton SI, Mitchell PK, Lee GM, Parkhill J, Bentley SD, Hanage WP, Lipsitch M (2013). Population genomics of post-vaccine changes in pneumococcal epidemiology. *Nat Genet* 45:656–663.

28. Hayward S, Thompson LA, Mceachern A (2016) Is 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) combined with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) superior to PPSV23 alone for reducing incidence or severity of pneumonia in older adults? *A Clin-IQ. J Patient Cent Res Rev* 3:111–115.
29. Minor PD (2015) Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges. *Virology* 479–480:379–392.
30. McConnell MJ, Pachon J (2010) Active and passive immunization against *Acinetobacter baumannii* using an inactivated whole cell vaccine. *Vaccine* 29:1–5.
31. Nascimento IP, Leite LC (2012) Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Braz J Med Biol Res* 45:1102–111.
32. Simon AK, Hollander GA, Mcmichael A (2015) Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 282:20143085.
33. Fedson DS, Guppy MJ (2013) Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccin Immunother* 9:1382–1384.
34. Goldblatt D (2000) Conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol* 119:1–3.
35. Song JY, Nahm MH, Moseley MA (2013) Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci* 28:4–15.
36. Lee H, Choi EH, Lee HJ (2014) Efficacy and effectiveness of extended-valency pneumococcal conjugate vaccines. *Korean J Pediatr* 57:55–66.
37. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR (2010). Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201:32–41.

38. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, Mwaiponya M, Zijlstra EE, Molyneux ME, Gilks CF (2016). A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *Malawi Med J* 28:115–122.
39. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, Givner LB, Hoffman JA, Lin PL, Hulten KG, Mason EO, Kaplan SL (2017). Pneumococcal Pneumonia Requiring Hospitalization in U.S. Children in the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis* 64(12):1699–1704.
40. Hammit LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, Bwanaali T, Mumbo E, Kamau T, Sharif SK, Scott JA. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *The Lancet Global health* 2014; 2(7): e397-405.
41. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013;31:3594-602.
42. Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine* 2013;31:291-4.
43. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine* 2014;32:2364-74.
44. Harrison N, Poepl W, Miksch M, Machold K, Kiener H, Aletaha D, Smolen JS, Forstner C, Burgmann H, Lagler H. Predictors for influenza vaccine acceptance among patients with inflammatory rheumatic diseases. *Vaccine*. 2018 Aug;36(32 Pt B) 4875-4879. doi:10.1016/j.vaccine.2018.06.065. PMID: 29980390.