

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



Studio multicentrico di uptake vaccinale antiinfluenzale  
e antipneumococcico fra pazienti affetti da malattie  
reumatologiche autoimmuni.

**Relatore:**

*Giuseppe Murdaca*

**Correlatore:**

*Elisa Marcenaro*

**Candidato:**

*Isabella Perugi*

Anno accademico 2020-2021

# Indice

<i>Introduzione</i> .....	3
<i>Capitolo 1: Le malattie autoimmuni reumatologiche</i> .....	5
1.1    Lupus Eritematoso Sistemico (LES) .....	6
1.2    Sclerosi Sistemica (SSc) .....	11
1.3    Sindrome di Sjögren (SS) .....	15
1.4    Artrite Psoriasica (AP).....	17
1.5    Artrite Reumatoide (AR) .....	18
1.6    Rischio infettivo nelle malattie reumatologiche autoimmuni.....	21
<i>Capitolo 2: Il vaccino antiinfluenzale</i> .....	23
2.1    Agente infettivo .....	23
2.2    Sviluppo del vaccino.....	24
2.3    Vaccinazione antinfluenzale in Italia.....	27
2.4    Reazioni avverse.....	31
<i>Capitolo 3: Il vaccino antipneumococcico</i> .....	32
3.1    Agente patogeno .....	32
3.2    Sviluppo dei vaccini .....	34
3.3    Il vaccino antipneumococcico coniugato (PCV) .....	35
3.4    Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPSV).....	36
3.5    Vaccinazione antipneumococcica in Italia .....	37
<i>Capitolo 4: Le vaccinazioni nelle malattie reumatologiche autoimmuni</i> .....	39
<i>Capitolo 5: Scopo dello studio</i> .....	41
<i>Capitolo 6: Materiali e Metodi</i> .....	42
6.1    Informazioni generali.....	42

6.2	Raccolta ed analisi dei dati .....	42
<i>Capitolo 7: Risultati</i> .....		<b>44</b>
7.1	Caratteristiche di popolazione: demografia ed epidemiologia .....	44
7.2	Caratteristiche cliniche .....	45
7.3	Caratteristiche della terapia .....	51
7.4	Analisi della copertura vaccinale.....	54
7.5	Analisi delle reazioni avverse.....	59
7.6	Eventi infettivi nella popolazione.....	61
7.7	Odds Ratio .....	62
<i>Capitolo 8: Discussione</i> .....		<b>69</b>
<i>Bibliografia</i> .....		<b>72</b>
<i>Indice delle figure</i> .....		<b>75</b>
<i>Indice delle tabelle</i> .....		<b>75</b>
<i>Indice dei grafici</i> .....		<b>76</b>

# Introduzione

Le malattie reumatologiche autoimmuni sono patologie ad andamento cronico, progressivamente ingravescente e debilitante. Nella maggior parte dei casi hanno una frequenza maggiore in soggetti in età avanzata e di sesso femminile, eccetto il Lupus Eritematoso Sistemico che vede l'esordio della patologia in età giovanile.

Per via dei complessi e sistemici processi fisiopatologici, in un ampio numero di queste patologie vi sono diversi coinvolgimenti d'organo: in alcuni casi come bersaglio primario di malattia, in altri casi il danno deriva da alterazioni secondarie dovute alla malattia sistemica mal controllata, sia in base alla gravità e aggressività di questa, che in base alla tempestività della terapia e alla durata della stessa.

La terapia d'induzione e di mantenimento si avvale dell'uso di numerosi farmaci ad azione immunosoppressiva, prescritti a dosaggi più o meno alti in base alla fase di malattia: fra questi i più diffusi sono i corticosteroidi, i DMARDs e i farmaci biologici. A causa dell'età, della malattia e delle comorbidità e delle terapie, è ragionevole domandarsi l'entità del rischio infettivo nei pazienti affetti da patologia reumatologica autoimmune.

Ricalcando l'epidemiologia della popolazione sana, anche in questo caso, una delle forme d'infezione più frequenti è la polmonite (seguita successivamente dalle infezioni delle vie urinarie e dalla riattivazione dell'*herpes zoster* e del *Mycobacterium Tuberculosis*).

L'infezione polmonare ha un impatto notevole sul paziente immunosoppresso, comporta uno scadimento generale delle condizioni, della qualità e della durata della vita e aumenta il tasso di mortalità e morbilità nonché di ospedalizzazione (e dei rischi che ne conseguono).

Tra i principali agenti patogeni, si possono identificare i virus influenzali e lo *Streptococcus Pneumoniae*, per cui esistono delle soluzioni di medicina preventiva diffuse ed ampiamente utilizzate: i vaccini.

Lo scopo dello studio presentato in questa tesi è valutare l'aderenza all'offerta vaccinale tra i pazienti affetti da patologie reumatologiche autoimmuni, analizzando sicurezza ed efficacia delle vaccinazioni antiinfluenzale ed antipneumococcica nella popolazione in studio.

Le indicazioni delle attuali Linee Guida alla vaccinazione preventiva includono alcuni parametri considerati in questo studio, tra cui età, patologia e tipologia di terapia.

Oltre a questi, in questa tesi, sono stati incluse nell'analisi anche altre caratteristiche non esplicitamente indicate nei protocolli, che potrebbero essere inserite in un'eventuale revisione delle indicazioni alla vaccinazione preventiva.

Partendo dall'elaborazione dei dati della popolazione generale e arrivando all'analisi approfondita delle sottopopolazioni – create sulla base del numero dei pazienti affetti dalle varie patologie reumatologiche autoimmuni, lo studio ha valutato i tassi di vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica in rapporto ai dati demografici, epidemiologici, clinici e terapeutici raccolti.

In seguito, sono state effettuate delle analisi statistiche secondarie come la regressione logistica binomiale e le correlazioni tra le vaccinazioni e le caratteristiche di popolazione per calcolare l'*Odds Ratio* corretto per ogni parametro considerato e il vaccino.

Ciò che è emerso è una forte correlazione tra il tasso di vaccinazione e l'età over 65 anni dei soggetti, seguita dalla comorbidità polmonare e dalle terapie in atto.

Ciononostante, altri elementi spiccano per significatività, pertanto sarebbe auspicabile la stesura di Linee Guida che approfondiscano i parametri precedentemente citati e ne includano di nuovi, al fine di ampliare il bacino della popolazione candidabile alla vaccinazione ed ottenere una copertura vaccinale adeguata.

# Capitolo 1: Le malattie autoimmuni reumatologiche

Con il termine malattie autoimmuni reumatologiche si indica un ampio ventaglio di patologie accomunate da alcuni elementi tra cui:

- predisposizione genetica;
- prevalenza maggiore nel sesso femminile;
- interessamento multiorgano;
- presenza di autoanticorpi;
- patogenesi immunomediata;
- Fenomeno di Raynaud.

Generalmente possono avere sia manifestazioni osteoarticolari che a carico del tessuto connettivo, accentuandone maggiormente una delle due componenti oppure presentando un quadro misto.

Nel primo caso si possono annoverare patologie quali l'Artrite Reumatoide e l'Artrite Psoriasica, molto diffuse nella popolazione, ad andamento cronico progressivamente invalidante.

Nel secondo caso sono incluse malattie note anche come connettivopatie, termine che ha sostituito la più antica definizione di malattie diffuse del collagene, coniata nel 1940 dal dottor Paul Klemperer, il cui intento era raccogliere le patologie caratterizzate, appunto, da interessamento multiorgano e lesioni istologicamente simili.

Accanto a patologie ben definite sia dal punto di vista clinico che da quello diagnostico (come il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sclerosi Sistemica e la Sindrome di Sjögren), nella classificazione nosografica si possono osservare alcune particolarità, come le Sindromi overlap e le connettiviti indifferenziate.

Le sindromi overlap presentano quadri clinici eterogenei, composti da caratteristiche appartenenti a diverse patologie.

Le connettiviti indifferenziate (note anche come *undifferentiated connective tissue diseases* – UCTD) sono caratterizzate dalla presenza di manifestazioni più lievi, dall'assenza di coinvolgimento multiorgano e dalla positività agli autoanticorpi, senza,

però, soddisfare i criteri diagnostici specifici propri delle patologie autoimmuni propriamente dette.

Queste forme possono costituire l'esordio di una delle connettivopatie oppure possono restare come tali, avendo una prognosi buona sia in termini di qualità della vita che di sopravvivenza. (1) (2)

## 1.1 Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

Il LES è una patologia infiammatoria cronica ad eziologia multifattoriale e a patogenesi autoimmune inquadrata nosograficamente per la prima volta agli inizi del 1800.

Ha una prevalenza maggiore nei soggetti di sesso femminile, tra i 15 e i 40 anni, un'incidenza di circa 50-100 casi su 100000 abitanti, una prevalenza variabile a seconda dell'etnia (maggiore nei soggetti afrocaribici).

È una patologia multigenica (gli antigeni di istocompatibilità correlati sono HLADR2 e HLADR3), solo pochi casi rari sono correlabili a difetti monogenici, come il deficit omozigote di C1q,r e s o C2 e C4 o la mutazione di TREX-1 sul cromosoma X.

Numerosi fattori ambientali influiscono sull'esordio e sul decorso (caratterizzato da fasi di attività e di remissione) del LES, tra cui l'esposizione ai raggi UV o ad alcune sostanze in ambienti lavorativi e infezioni (tra cui quella da EBV).

Il quadro clinico si compone di manifestazioni sistemiche, come astenia, calo ponderale e febbre, e manifestazioni organo specifiche, di seguito trattate.

### *Manifestazioni mucocutanee*

L'impegno mucocutaneo è estremamente frequente nel LES, in qualsiasi fase la malattia si trovi. Secondo la classificazione di Gillian, si possono distinguere due tipologie differenti di manifestazioni mucocutanee, più spesso localizzate in zone fotoesposte:

- Lesioni malattia- specifiche, come rash malare, lupus discoide e pernio;
- Lesioni non malattia- specifiche, come vasculite, tromboflebiti e livedo reticularis, alopecia e fenomeno di Raynaud.

### *Manifestazioni muscoloscheletriche*

L'interessamento articolare può presentarsi con artralgie o artrite, solitamente non erosiva, ad eccezione dell'artropatia di Jaccoud e della poliartrite in corso di Rhupeus (sindrome overlap tra LES e artrite reumatoide), estremamente deformanti.

Altre manifestazioni sono le mialgie, tipiche delle riacutizzazioni e la fibromialgia (presente fino al 22% dei casi). La miosite è rara.

### *Manifestazioni renali*

Le manifestazioni renali sono frequenti e rappresentano uno dei fattori prognostici più importanti nell'evoluzione del LES.

La nefrite lupica viene suddivisa dall'OMS in sei differenti tipologie, sulla base delle manifestazioni cliniche e delle alterazioni di laboratorio:

1. Malattia glomerulare minima: nessun'alterazione alla microscopia ottica;
2. Glomerulonefrite mesangiale: ipercellularità, espansione mesangiale e deposito di immunocomplessi, lieve proteinuria;
3. Glomerulonefrite proliferativa focale: ipercellularità segmentale e necrosi in meno del 50% dei glomeruli; deposito di immunocomplessi mesangiali e subendoteliali, proteinuria;
4. Glomerulonefrite proliferativa diffusa: forma più frequente, caratterizzata da ipercellularità segmentale e globale, con necrosi in più del 50% dei glomeruli, deposito di immunocomplessi mesangiali e subendoteliali, proteinuria nefrosica;
5. Glomerulonefrite membranosa: ispessimento dei capillari glomerulari, deposito di immunocomplessi mesangiali e subepiteliali, sindrome nefrosica;
6. Sclerosi glomerulare: glomeruli ialini, atrofia tubulare e fibrosi interstiziale, insufficienza renale terminale.

### *Manifestazioni neuropsichiatriche*

L'interessamento del sistema nervoso ha una prevalenza tra il 20-80% dei pazienti. Attualmente la definizione più utilizzata è Lupus Eritematoso Sistemico Neuropsichiatrico, in quanto riassume l'ampio spettro di manifestazioni puramente neurologiche, esclusivamente psichiatriche o miste.

Secondo la nomenclatura ACR e il set di criteri classificativi forniti, si possono distinguere quadri pertinenti al sistema nervoso centrale (convulsioni, cefalea e



meningiti asettiche o disturbi d'ansia, disfunzioni cognitive e psicosi) e periferico (mono/polineuropatia e disordini autonomici).

#### *Manifestazioni cardiovascolari*

Nel 30% dei pazienti si può osservare pericardite o un modesto versamento pericardico.

Una forma particolare di interessamento valvolare è l'endocardite verrucosa di Libman- Sacks, che interessa soprattutto la valvola mitrale. Frequenti sono i processi di aterosclerosi accelerata, che aumentano fortemente (fino a 50 volte) il rischio di malattia cardiovascolare rispetto alla popolazione generale.

#### *Manifestazioni respiratorie*

L'interessamento polmonare è comune: fino al 50% dei pazienti sviluppa pleurite. Tipica del LES è la sindrome del polmone coartato - correlata a debolezza della muscolatura respiratoria, in cui volumi polmonari sono ridotti e gli emidiaframmi sopraelevati.

#### *Manifestazioni gastrointestinali*

Le manifestazioni più frequenti, oltre a sintomi quali nausea, vomito, addominalgie e anoressia, sono: peritonite, ascite, vasculite intestinale e, raramente, interessamento del parenchima epatico con l'epatite "lupoide", molto simile all'epatite autoimmune.

#### *Manifestazioni oculari*

Frequenti soprattutto gli essudati retinici cotonosi, il coinvolgimento corneale e congiuntivale.

#### *Manifestazioni ematologiche*

Sono frequenti alterazioni quali anemia (emolitica e non), leucopenia (correlabile in parte alla patologia e in parte alla terapia) e piastrinopenia.

La diagnosi si basa in primis sul sospetto clinico e sulle alterazioni di laboratorio come un incremento della VES a fronte di una PCR normale, ipergammaglobulinemia e ipocomplementemia. Altre indagini da svolgere sono la valutazione del titolo e della tipologia di autoanticorpi presenti: in più del 90% dei casi gli anticorpi antinucleo (ANA) sono positivi, sono diretti contro bersagli differenti e correlano con alcune manifestazioni della patologia.

Gli autoanticorpi più frequenti sono gli anti ds-DNA, che correlano con l'impegno renale, seguono gli anti RNP, implicati nel Fenomeno di Raynaud, gli anti- Ro e anti-La, tipici delle forme overlap.

Per aiutare il clinico nella diagnosi, l'ACR ha proposto nel 1982 e rivisto nel 1997 i criteri classificativi, che includono sia parametri clinici che laboratoristici. Oltre questi esistono anche i Criteri di Hughes. Nel 2019 è stata pubblicata una revisione con i nuovi criteri congiunti EULAR/ACR riportati nell'immagine seguente. Questi valutano mediante un punteggio la probabilità diagnostica e possiedono una buona specificità (96,1%) e sensibilità (93,4%).

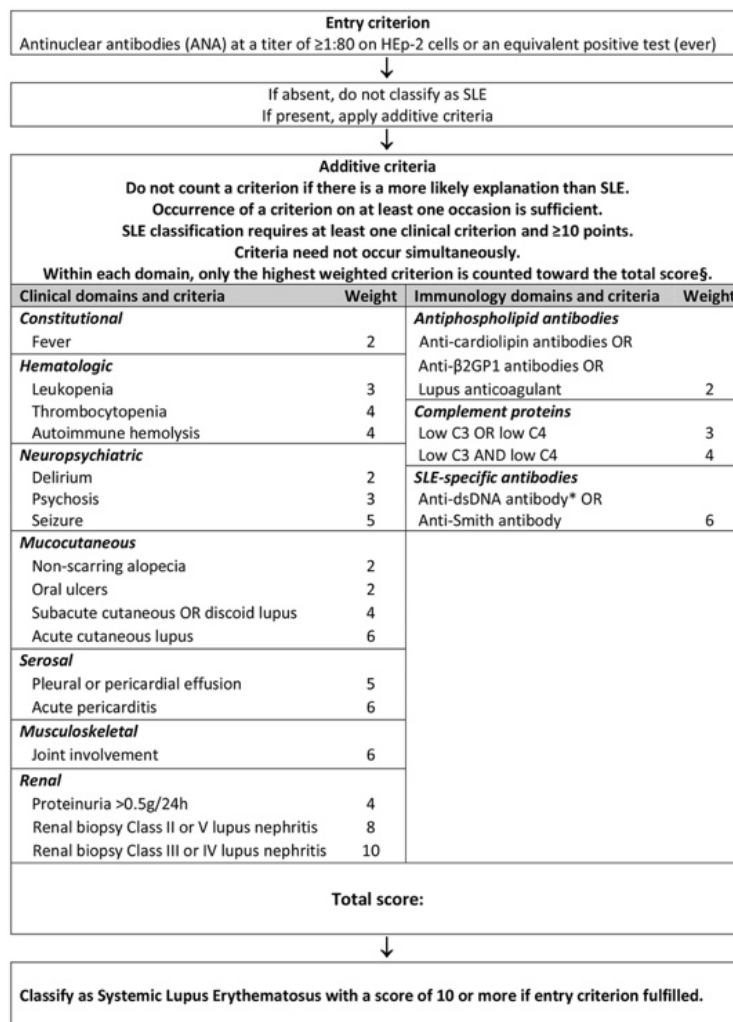


Figura 1- Criteri congiunti EULAR/ACR

Non esiste una terapia risolutiva per il LES e il decorso spesso è caratterizzato da riacutizzazioni alternate a fasi di quiescenza.

La terapia si articola su diversi punti, tra cui la prevenzione: ridurre l'esposizione ai raggi UV, l'esecuzione di un adeguato programma vaccinale - ponendo un'adeguata attenzione soprattutto ai vaccini antinfluenzale e pneumococcica, la prevenzione di osteoporosi relata alla terapia e del rischio cardiovascolare.

La terapia di induzione ha come obiettivo quello di controllare il grado di attività della patologia rapidamente e, in base al fenotipo di malattia, esistono diversi protocolli terapeutici:

- in caso di malattia di attività moderata è consigliato cominciare con basse dosi di corticosteroidi (0.1- 0.2 mg/kg/die) e antimalarici (Cloroquina 250 mg/die o Idrossicloroquina 400 mg/die);
- in caso di malattia di attività media si somministrano corticosteroidi a medio dosaggio (0,2-0,5 mg/kg/die) e immunosoppressori (Azatioprina 1-2 mg/kg/die; Metothrexate 7,5 – 15 mg; Ciclosporina 3,5 mg/kg/die; Micofenolato mofetile 2-3 mg/kg/die);
- in caso di malattia di attività grave è previsto l'uso combinato di corticosteroidi ad alto dosaggio (0,5-1 mg/kg/die o boli da 500- 1000 mg) e Ciclofosfamide (somministrabile per os 1-2 mg/kg/die e per endovena 1000 mg).

Segue poi la terapia di mantenimento con farmaci immunosoppressori, quali Azatioprina, Metothrexate, Ciclosporina e Micofenolato mofetile.

È possibile usare off-label il Rituximab nel caso di pazienti refrattari alla terapia tradizionale.

## 1.2 Sclerosi Sistemica (SSc)

La Sclerosi Sistemica è una malattia non comune del tessuto connettivo, contraddistinta da grande eterogeneità dei quadri clinici, interessamento multisistemico, decorso cronico e spesso progressivo, disabilità e mortalità significativa.

In Europa si stima una prevalenza di 300 casi/ 1000000 adulti, con un maggior interessamento del sesso femminile e un picco tra i 20 e i 50 anni.

L'eziologia è sconosciuta, nonostante siano riconosciuti sia fattori genetici (alcuni polimorfismi di citochine, fattori di crescita) e fattori ambientali (infezioni virali quali Citomegalovirus e Parvovirus, esposizioni in ambienti lavorativi a polveri e alcuni farmaci).

La patogenesi è da ricondursi inizialmente ad una vasculite dei piccoli vasi, che comporta l'insorgenza della caratteristica più frequente: il Fenomeno di Raynaud.

In seguito, si riscontrano anche alterazioni dell'immunoregolazione e l'incremento della deposizione di fibre collagene (cui si deve il nome della patologia) sia nell'ambiente vascolare che viscerale.

La SSc può essere suddivisa in una forma diffusa ed una locale, contraddistinte da diverse caratteristiche.

La SSc diffusa si associa ad una stretta vicinanza temporale tra l'esordio del fenomeno di Raynaud e quello dell'indurimento cutaneo diffuso al tronco e agli arti, al rapido e progressivo interessamento di altri organi e sistemi (come i polmoni, i reni e l'apparato digerente), alla presenza di sfregamenti tendinei, alla positività di anticorpi anti-topoisomerasi I e alla teleangectasia con evidenti megacapillari alternati ad aree avascolari.

La SSc limitata presenta un interessamento cutaneo meno esteso con un lungo intervallo di tempo tra esordio del Fenomeno di Raynaud e la sclerosi cutanea, assente o limitata a dita, volto, mani e avambracci, uno sviluppo tardivo di ipertensione polmonare, calcificazioni e teleangectasie, presenza di anticorpi anti-centromero e alla capillaroscopia sono evidenti megacapillari senza aree avascolari.

Esiste poi un sottogruppo di pazienti che presenta il Fenomeno di Raynaud senza ispessimento cutaneo: in questo caso si parla di Sclerodermia sine scleroderma.

Il quadro clinico della SSc è il risultato dell'interazione dei vari fattori coinvolti nella patogenesi e si compone di manifestazioni sistemiche, come astenia, calo ponderale e febbre, e manifestazioni organo specifiche, di seguito trattate.

#### *Interessamento vascolare*

Le manifestazioni associate al danno vascolare sono numerose, ma nella maggior parte dei casi (fino al 95% dei pazienti) è presente il Fenomeno di Raynaud, che rappresenta nel 30% dei casi la manifestazione d'esordio della SSc.

Questo si caratterizza per la comparsa rapida di pallore, cianosi e, successivamente, arrossamento cutaneo a livello delle estremità distali degli arti, punta del naso e lobi delle orecchie; risulta essere potenzialmente pericoloso per i pazienti, in quanto la progressiva vasculopatia può comportare la mancata restitutio ad integrum del tessuto (soprattutto se il fenomeno è presente da anni) con l'insorgenza di ulcere digitali ischemiche, definite "a morso di ratto" e il grave rischio di perdita delle dita, nonché fenomeni di acroosteolisi.

#### *Interessamento cutaneo*

Rappresenta il cardine della SSc, l'esordio è inizialmente edematoso, seguito da un ispessimento del derma, che comporta una limitazione funzionale (soprattutto negli stadi avanzati) ed infine una fase atrofica, caratterizzata da lassità e fragilità della cute. Oltre a questo, i depositi fibrotici infiltrano i bulbi piliferi, causando così una caduta degli annessi (sia peli che capelli) ed una riduzione della sudorazione.

L'estensione dell'interessamento cutaneo può essere valutata tramite lo Score modificato di Rodnan, che verifica l'elasticità della cute attribuendo un punteggio variabile in base alla plicabilità della stessa.

#### *Interessamento muscoloscheletrico*

È molto frequente. I pazienti lamentano artralgie e rigidità, tipicamente poliarticolari (ma senza escludere eventuali pattern oligo o monoarticolari) e predominanti nella fase iniziale (fase edematosa) con possibili versamenti – soprattutto nel ginocchio – e sinoviti.

Infine, è possibile valutare la presenza di artrite clinicamente evidente, che tipicamente si manifesta come una poliartrite erosiva delle mani, con la possibile insorgenza di acroosteolisi, un processo dovuto al progressivo riassorbimento osseo delle porzioni

distali delle falangi terminali, del condilo mandibolare, delle coste e delle porzioni distali delle clavicole.

#### *Interessamento gastrointestinale*

Può riguardare il 90% dei pazienti con SSc, sia nella forma limitata che in quella diffusa. L'alterazione più importante è l'esofagopatia sclerodermica, con riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore, che può manifestarsi con sintomi tipici della malattia da reflusso gastroesofageo – MRGE.

A causa della progressiva atrofia della muscolatura liscia, si può verificare una pseudostruzione caratterizzata da dolore addominale, nausea e talora vomito.

#### *Interessamento renale*

Una delle complicanze più temibili è la crisi renale sclerodermica, che si presenta con ipertensione accelerata e insufficienza renale oligurica progressiva.

Un'altra possibile manifestazione è la glomerulonefrite a semilune, associata alla positività di anticorpi diretti contro il citoplasma dei neutrofili (cANCA).

#### *Interessamento cardiaco*

Il coinvolgimento cardiaco tende spesso ad essere sottostimato, spesso silente, costituisce un reperto occasionale; alla sua evidenza clinica è associata una prognosi infausta.

La cardiopatia può essere primaria – correlata alla vasculopatia, o secondaria all'insorgenza di ipertensione polmonare o all'interessamento renale, è più frequente nella dSSc.

Al contrario dell'endocardio, il pericardio è più frequentemente coinvolto nella lSSc con: pericardite acuta, versamento pericardico, pericardite costrittiva e tamponamento cardiaco.

#### *Interessamento polmonare*

Nel 70% dei casi è presente un'interstiziopatia infiammatoria (NSIP più che UIP).

Un altro fenomeno è l'insorgenza di ipertensione arteriosa polmonare, spesso fattore prognostico negativo.

Le indagini di laboratorio evidenziano la presenza di un'anemia normocromica normocitica, piastrinopenia e, raramente, leucopenia. Inoltre, si ha un aumento della VES più o meno associato ad un aumento della PCR, spesso ipogammaglobulinemia e ipocomplementemia.

La diagnosi è principalmente clinica e, quando la malattia è conclamata, non vi sono particolari difficoltà. Utili ai fini diagnostici, in caso di malattia in fase d'esordio, risultano essere i criteri ACR/EULAR, rivisti nel 2013 da Van den Hoogen: ad ogni caratteristica come l'ispessimento della cute delle dita, lesioni dei polpastrelli, teleangectasie, pattern alla capillaroscopia, ipertensione arteriosa polmonare o interstiziopatia, Fenomeno di Raynaud, anticorpi marcatori si attribuisce un punteggio e se il risultato è superiore a nove, la condizione del paziente in esame può essere ragionevolmente considerata SSc.

La ricerca degli autoanticorpi aiuta nella distinzione dei fenotipi patologici, come la capillaroscopia.

L'insieme della clinica, degli esami di laboratorio e dell'imaging indirizzano spesso la diagnosi; esistono dei casi in cui sono necessari ulteriori accertamenti, quali l'esofagotometria, le prove di funzionalità respiratoria e l'ecografia cardiaca.

La terapia prevede accorgimenti ambientali, quali mantenere una temperatura ambientale tra i 20°C e i 25°C, coprire il tronco e le estremità e mantenere una posizione semiseduta durante le ore di riposo.

La terapia farmacologica dipende dal fenotipo di malattia del paziente, in generale si avvale di alcuni farmaci immunomodulatori, quali Ciclofosfamide, Metothrexate e Rituximab.

Alcuni farmaci molto usati sono vasodilatatori (quali Iloprost e Aminaftone per i vasi periferici, Bosentan e Macicentan per i vasi polmonari), antiaggreganti (Aspirina, Dipiridamolo e Ticlopidina) e antisecretori gastrici (PPi).

### 1.3 Sindrome di Sjögren (SS)

Descritta per la prima volta a fine 1800, la sindrome di Sjögren è una connettivite contraddistinta da una flogosi cronica delle ghiandole a secrezione esocrina.

È più frequente nel sesso femminile e il picco d'incidenza include la quarta e la quinta decade di vita, nonostante i meccanismi patogenetici non siano ancora ben definiti, è evidente l'associazione con alcuni antigeni di istocompatibilità – quali HLAB8 e HLADR3, e con alcuni fattori ambientali – quali le infezioni da HCV e EBV.

Può essere isolata o secondaria, ossia associata ad altre patologie autoimmuni quali l'Artrite Reumatoide, il LES o la SSc.

Il decorso generalmente è benigno e lento, tenendo in considerazione, però, l'aumentato rischio di sviluppare complicanze linfoproliferative quali il linfoma non-Hodgkin del MALT.

Il quadro clinico della SS si compone di:

- manifestazioni sistemiche, come astenia, calo ponderale, facile faticabilità, febbricola e artromialgie;
- manifestazioni extraghiandolari: frequenti nei pazienti che presentano autoanticorpi anti-Ro e anti-La, sono dovute a vasculite cutanea (porpora palpabile e, raramente, vasculite orticarioide), renale (possibile sia una nefrite interstiziale che una glomerulonefrite), epatica e del sistema nervoso (neuropatia periferica neurosensoriale);
- manifestazioni ghiandolari: cheratocongiuntivite secca o più genericamente xeroftalmia, xerostomia, tumefazione parotidea e scialoadenite, secchezza vaginale, epistassi.

Le indagini di laboratorio evidenziano la presenza di un'anemia normocromica normocitica, leucopenia e piastrinopenia. Si associa ipergammaglobulinemia, elevazione della VES con PCR normale e positività del fattore reumatoide.

Indicativi di SS risultano essere gli anticorpi anti-Ro/SSA e gli anti-La/SSB.



La diagnosi si basa sul sospetto clinico, analisi di laboratorio e alcuni test più o meno rapidi che aiutano ad identificare l'eventuale disfunzione ghiandolare.

I test più comunemente utilizzati sono il test di Schirmer – che valuta la lacrimazione mediante l'imbibizione di una striscia di carta bibula in cinque minuti, e la scialometria – che consiste nel raccogliere in una provetta la saliva prodotta dal paziente in 15 minuti.

Esistono dei criteri classificativi per aiutare nella distinzione tra una forma primaria ed una secondaria, nonché dei criteri di esclusione per aiutare nella diagnosi differenziale di alcune condizioni come una pregressa radioterapia della testa e del collo, la sarcoidosi e l'infezione da HIV.

Non esiste una terapia specifica per la SS, ciò che occorre è trattare la xerofthalmia tramite colliri e la xerostomia con la costante assunzione di liquidi, l'uso di un sostituto della saliva o l'assunzione di Pilocarpina (5mg 3 volte/die) o Idrocloride (30 mg 3 volte/die).

In caso di forme gravi è consigliato l'uso di corticosteroidi (Prednisone 1 mg/kg/die) e Rituximab, in seconda linea Metothrexate e Azatioprina.

## 1.4 Artrite Psoriasica (AP)

L'Artrite Psoriasica appartiene alle spondiloartriti sieronegative, ossia un gruppo di patologie con interessamento articolare accomunate dalla negatività al fattore reumatoide.

Si presenta spesso in associazione con la psoriasi (solitamente quest'ultima la precede), è più frequente nel sesso femminile e tendenzialmente l'età d'esordio è fra i 30 e i 40 anni.

La patogenesi è multifattoriale, prevede una predisposizione genetica (HLAB27, HLAB13 e Cw6) e un agente eziologico sconosciuto.

L'alterazione istopatologica principale è l'infiltrazione delle entesi e della membrana sinoviale, in associazione alla paracheratosi cutanea tipica della psoriasi.

Le forme con cui si può manifestare sono diverse: artrite, spondilite, entesite o dattilite.

Il quadro clinico è eterogeneo e le forme di artrite psoriasica si possono distinguere in cinque varianti, secondo la classificazione di Moll e Wright:

- Interessamento delle articolazioni interfalangee distali (5-10%), tipica del sesso maschile;
- Artrite mutilans (1-2%), nota per l'aspetto delle "dita a cannocchiale";
- Poliartrite simmetrica simil reumatoide (15-20%);
- Oligoartrite asimmetrica (60-70%);
- Impegno spondilitico predominante (5-10%).

Le manifestazioni extra articolari sono rare se si esclude la forma simil-reumatoide.

Le alterazioni di laboratorio sono un incremento della VES e della PCR, anemia microcitica, dislipidemia e iperuricemia. Gli ANA possono essere positivi.

La diagnosi si basa sulla clinica sia dell'artrite che della psoriasi, sulle analisi di laboratorio e su eventuali reperti di imaging (all'RX si possono vedere le falangi con l'aspetto tipico del "pencil in a cup").

La terapia si basa su farmaci DMARDS (modificanti il decorso di malattia) come Metothrexate e Ciclosporina e agenti biologici tra cui TNF  $\alpha$  antagonisti, Ustekinumab, Secukinumab.

## 1.5 Artrite Reumatoide (AR)

L'Artrite Reumatoide è una malattia cronica infiammatoria autoimmune con coinvolgimento di strutture articolari quali cartilagine, osso subcondrale, capsule, tendini e legamenti.

Riguarda con maggior frequenza i soggetti di sesso femminile e la prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età, può associarsi ad altre patologie autoimmuni reumatologiche (come ad esempio il LES).

La patogenesi è multifattoriale: la predisposizione genetica include diverse molecole, tra cui antigeni di istocompatibilità come HLA-DR4 e HLA-DR1 e polimorfismi di PTPN22, mentre gli insulti ambientali sono vari, come la parodontopatia cronica da *Porphyromonas Gingivalis* (questo batterio, grazie ad un particolare corredo enzimatico è in grado di citrullinare alcune proteine formando degli antigeni rilevanti nei processi autoimmuni).

Le alterazioni istopatologiche sono numerose, a livello del tessuto sinoviale si verificano tre processi: iperplasia della sinovia, infiltrazione di cellule immunitarie e angiogenesi.

La somma di questi eventi comporta ipertrofia ed iperplasia della sinovia, con edema e un'infiammazione diffusa e rende conto del quadro clinico di questa patologia.

L'esordio può essere acuto o, come nella maggior parte dei casi, graduale ed insidioso: artralgie con rigidità mattutina prolungata e segni di flogosi articolare.

Il pattern più caratteristico coinvolge contemporaneamente diverse articolazioni in maniera simmetrica e centripeta, solitamente l'inizio è a livello delle articolazioni della mani e dei piedi per estendersi alle sedi prossimali, con caratteri aggiuntivi.

I Criteri ACR/EULAR rivisti nel 2010 consentono di inquadrare il prima possibile un paziente per identificare precocemente chi potrebbe trarre un notevole beneficio da un tempestivo intervento terapeutico: se si raggiunge uno score di 6 punti, è ragionevole sospettare una AR.

Domain	Category	Point score
A	Joint involvement (0-5 points) <sup>a</sup>	
	1 large joint	0
	2-10 large joints	1
	1-3 small joints (large joints not counted)	2
	4-10 small joints (large joints not counted)	3
	>10 joints including at least one small joint	5
B	Serology (at least one test needed for classification; 0-3 points) <sup>b</sup>	
	Negative RF and negative ACPA	0
	Low positive RF or low positive ACPA	2
	High positive RF or high positive ACPA	3
C	Acute-phase reactants (at least one test needed for classification; 0-1 point) <sup>c</sup>	
	Normal CRP and normal ESR	0
	Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D	Duration of symptoms <sup>d</sup>	
	<6 weeks	0
	≥6 weeks	1

Figura 2- Criteri ACR/EULAR 2010

Il decorso può essere autolimitante (15%), lentamente progressivo (70%) o rapidamente progressivo (15%).

Il quadro clinico si compone di sintomi sistemici, come astenia, calo ponderale, mialgie e febbre, e manifestazioni articolari, para-articolari ed extra-articolari.

Le manifestazioni articolari sono le principali, soprattutto a livello delle mani: sono coinvolte le articolazioni metacarpofalangee che, col progredire della patologia, possono andare incontro a deformità permanenti, quali le dita “a colpo di vento” con deviazione ulnare, le dita “a collo di cigno”, ad “asola”, il pollice “a zeta” e la mano “a gobba di dromedario”.

Frequente può essere il riscontro di una mano “benedicente”, per coinvolgimento del polso.

I gomiti e le spalle possono essere interessati come le ginocchia e le anche, soprattutto quest’ultime vanno incontro a progressiva anchilosi anche nel giro di pochi anni.

A livello del piede le articolazioni interessate sono le metatarsofalangee, con possibile esito in deformità.

Le manifestazioni para-articolari si caratterizzano per frequenti tenosinoviti, borsiti e noduli reumatoidi nelle guaine tendinee.

Associate ad un aumento del rischio di mortalità sono le localizzazioni extra-articolari che riguardano diversi organi:

- *Cute*: noduli reumatoidi di consistenza tesoeastica alle superfici estensorie;
- *Polmone*: pleurite asintomatica e mono o bilaterale, pneumopatia nodulare ed interstiziopatia nodulare, una delle forme più severe che può sporadicamente

evolvere in bronchiolite obliterante con insufficienza respiratoria;

- *Cuore*: non vi sono manifestazioni particolarmente frequenti se non una pericardite clinicamente silente;
- *Rene*: interessato dall'effetto nefrotossico delle terapie, è possibile che si verificano glomerulonefriti come processi primari;
- *Sistema nervoso*: soprattutto la porzione periferica può essere soggetta a sindromi compressive, quadri di poli o mononeuriti;
- *Occhio*: xerofthalmia e cheratocongiuntivite secca possono essere in overlap con una Sindrome di Sjögren secondaria, come episclerite, sclerite e scleromalacia sono espressione di quadri prognosticamente sfavorevoli.

Le indagini di laboratorio rilevano anemia normocromica normocitica nella maggior parte dei pazienti, eccetto un sottogruppo che presenta anemia ipocromica microcitica. In caso di anomalie quali leucopenia, epato e splenomegalia, ulcere cutanee distali, linfadenomegalia, trombocitopenia, febbre ed infezioni ricorrenti, fattore reumatoide ad alto titolo, ANA positivi è lecito sospettare una Sindrome di Felty, che aumenta il rischio di complicanze linfoproliferative.

La diagnosi si basa sul sospetto clinico, sulla positività ad alcune indagini di laboratorio quali: fattore reumatoide, anticorpi anti-peptidi citrullinati (CCP), VES e PCR elevate.

Inoltre, ci si può avvalere di alcune indagini di imaging quali RX, ETG Power-Doppler e RM.

La terapia deve essere tempestiva, in quanto si ritiene che vi sia una finestra terapeutica di al massimo 3 mesi, e ha come obiettivi:

- la riduzione del dolore, per cui si usano i FANS (se in cronico meglio Etoricoxib);
- il recupero funzionale, per cui le molecole ideali sono i DMARDs come il Methotrexate (7,5-10 mg per poi aumentare il dosaggio) e la Leflunomide (10-20 mg/die), e i farmaci biologici quali Anakinra, Abatacept, Etanercept e Infliximab;
- l'inibizione della progressione della patologia tramite esercizi riabilitativi;
- evitare lo sviluppo di comorbilità.

## 1.6 Rischio infettivo nelle malattie reumatologiche autoimmuni

Il rischio infettivo in pazienti con malattia autoimmune reumatica non deve essere sottovalutato in quanto le infezioni, spesso più aggressive e frequenti che nel paziente sano, rappresentano una delle principali cause di exitus, oltre alle comorbidità cardiovascolari.

Ad influenzarne la prognosi vi sono dei fattori di rischio quali:

- l'età;
- il fenotipo e grado di attività della patologia;
- eventuali patologie polmonari e renali, diabete mellito, asplenia;
- il grado e la tipologia di deficit immunitario;
- entità della terapia.

Tra le più frequenti vi sono polmoniti e infezioni del tratto urinario, sostenute da patogeni di origine batterica, ed herpes zoster, per quelli virali.

Da non sottovalutare, inoltre, è la riattivazione o l'infezione da parte di patogeni intracellulari opportunistici, tra cui il Mycobacterium Tuberculosis.

Le ragioni di tale suscettibilità sono da ricercare sia nei meccanismi fisiopatologici delle malattie in sé, che comportano un'alterata risposta dell'immunità, sia nelle terapie immunosoppressive.

Come fattore di rischio trasversale a tutte le malattie reumatologiche autoimmuni vi è l'infiammazione pressoché costitutiva, controllata dalla terapia, che promuove un'alterata produzione di citochine e la conseguente disregolazione della risposta immunitaria.

Ad esempio, nel LES le alterazioni immunologiche che concorrono allo sviluppo di infezioni quali polmoniti da Streptococcus Pneumoniae o da virus influenzali, sono la disfunzione dei linfociti T, l'anomala produzione di citochine e l'abnorme attivazione dei linfociti B. (3)

Nella SSc le infezioni rappresentano la prima causa di exitus escludendo l'evoluzione dei processi fisiopatologici, anche se sono favorite da questi e dalle comorbidità

(frequente il fenomeno di ab ingestis che predispone ad una superinfezione batterica).(4)

Per quel che riguarda la suscettibilità alle infezioni correlata alla terapia farmacologica, bisogna considerare che genericamente il rischio infettivo nei pazienti con patologie reumatologiche autoimmuni è aumentato del 50% rispetto alla popolazione generale.

Una buona parte di questa percentuale è dovuta sia alla tipologia che al dosaggio e durata della terapia.

I farmaci, principalmente interessati sono i glucocorticoidi, i farmaci modificanti il decorso di malattia (DMARDs) e i biologici.

Vi sono diverse evidenze che portano a sospettare in primis dell'uso di glucocorticoidi, sia a basse dosi per lungo tempo (si intende almeno 3 anni), sia ad alte dosi (30 mg/die) per almeno 1 mese. (5)

Come è noto, alcuni tra gli effetti dei corticosteroidi consistono nella riduzione delle cellule dell'immunità specifica (linfociti) e non specifica (monociti- macrofagi, eosinofili, basofili) e nella riduzione della produzione di sostanze pro-infiammatorie da parte delle cellule coinvolte nell'infiammazione, favorendo così l'infezione da parte di patogeni.

Un'altra categoria di farmaci degna di attenzione è quella dei biologici, soprattutto i farmaci anti TNF  $\alpha$  quali ad esempio Etanercept, Adalimumab e Infliximab utilizzati molto nell'Artrite Reumatoide e nell'Artrite Psoriasica, in quanto l'inibizione della citochina proinfiammatoria TNF  $\alpha$  avrebbe come effetti, oltre quelli terapeutici, anche il mancato innesco della risposta primaria ad un'infezione. (6)

Alla luce di quanto precedentemente detto, risulta necessario cercare di limitare quanto possibile il rischio infettivo, attraverso diverse strategie di prevenzione: l'educazione terapeutica del paziente e l'insegnamento delle buone prassi di igiene personale, successivamente attraverso alcune strategie tra cui le vaccinazioni, soprattutto quelle contro i patogeni stagionali, quali i virus influenzali e quelli risultanti più diffusi nella popolazione e più aggressivi, come lo Streptococcus Pneumoniae.

## Capitolo 2: Il vaccino antiinfluenzale

### 2.1 Agente infettivo

Il virus influenzale appartiene alla famiglia delle Orthomyxoviridae.

La particella virale ha una forma sferica o filamentosa e contiene RNA a singolo filamento la cui lunghezza varia a seconda del genere (8 segmenti per A e B, 7 segmenti per C).

La suddivisione in generi si avvale dello studio delle proprietà antigeniche della nucleoproteina NP e delle proteine della matrice.

Il virus A è il principale responsabile di epidemie e pandemie e, in base alle differenti sequenze amminoacidiche contenute in due proteine (Emoagglutinina HA e Neuroaminidasi NA), se ne possono identificare diversi sottotipi.

Alcuni tra questi sono noti per essere causa di pandemie che hanno avuto ripercussioni importanti sulla popolazione mondiale, quali il virus H1N1 – responsabile dell'influenza spagnola e suina, H2N2 – responsabile dell'influenza asiatica e H3N2 – responsabile dell'influenza di Hong Kong.

Il virus B ha una minor diffusione e i sottotipi circolanti appartengono a due linee genetiche distinte:

- B/ Vittoria;
- B/ Yamagata. (7)

Il virus C interessa soprattutto gli animali: nel caso di infezione umana la sintomatologia è paragonabile al raffreddore o addirittura assente.

Il virus influenzale ha un'elevata variabilità antigenica, che dipende dalla funzione della polimerasi di codifica dei geni virali.

Le tipologie di variazioni si distinguono in:

- Deriva antigenica (*Antigenic drift*): termine che indica variazioni antigeniche minori determinate da un progressivo accumulo di mutazioni puntiformi che esitano in variazioni della sequenza amminoacidica delle glicoproteine di



superficie e comparsa di ceppi virali immunologicamente differenti. Queste si verificano sia nel ceppo A che nel B, ogni 1- 3 anni e sono responsabili delle epidemie stagionali;

- Spostamento antigenico (*Antigenic shift*): identifica variazioni antigeniche maggiori, dovute al riarrangiamento genetico tra virus umani e animali avvenute in un ospite intermedio. Ciò provoca un radicale cambiamento delle strutture antigeniche di superficie e la presenza in circolazione di nuovi virus dotati di potenziale pandemico.

Sono variazioni che si verificano ogni 20-30 anni nel tipo A.

Il virus influenzale è responsabile di una malattia respiratoria delle alte e basse vie aeree che ha un notevole impatto sociale, sia per la contagiosità, che per la severità di manifestazione in alcune categorie di soggetti. (8)

## 2.2 Sviluppo del vaccino

I primi tentativi di sviluppare un vaccino antinfluenzale prevedevano l'uso di un siero contenente un virus vivo attenuato.

Smoroinsteff, nel 1936, cominciò in URSS i primi trials sulla classe operaia con lo scopo di ridurre i giorni di malattia dovuti all'influenza. (9)

La vaccinazione di massa nell'URSS è stata una pratica ampiamente utilizzata per circa 50 anni, fino alla disgregazione dell'Unione Sovietica.

I limiti di una vaccinazione con virus vivo attenuato sono parecchi per quel che concerne il vaccino antinfluenzale: in primis, non ancora del tutto nota, la frequente variabilità antigenica del virus, oltre all'instabilità del preparato stesso.

Nel frattempo, altre nazioni si mossero alla ricerca di un vaccino efficace e più sicuro, cercando, quindi, di formulare una vaccinazione con virus inattivato.

I primi programmi di ricerca in questo senso si svolsero sia in Inghilterra che negli Stati Uniti d'America, soprattutto all'inizio della Seconda Guerra Mondiale nel contesto militare per garantire un'adeguata protezione ai soldati ed evitare epidemie durante le missioni.

Dato l'elevato numero di risorse furono gli scienziati americani a sviluppare un vaccino ottenuto da colture del virus inoculato nella vescicola allantoidea di embrioni di pollo, in seguito purificato ed inattivato in formalina. (10)

Questo preparato consentiva di ottenere una formulazione con un adeguato titolo antigenico, nonostante un lungo tempo di processazione; la variante utilizzata era la A/PR8 (H1N1), circolante in Porto Rico nel 1934.

Nel 1940, per la prima volta, venne isolato un altro virus influenzale, appartenente al genere B, pertanto fu necessario procedere con uno studio su questa variante e cercare di includerla nel vaccino.

Nel 1942 si cominciò a testare su pazienti il primo vaccino bivalente, composto dalla variante A/PR8 e B/Lee. La risposta anticorpale fu buona, ma, dato che la stagione influenzale non fu particolarmente severa, non si poterono riscontrare significativi risultati. Al contrario, l'anno successivo, la stagione influenzale fu particolarmente aggressiva, consentendo di constatare un'efficacia del vaccino pari al 69% e dando l'avvio ad una campagna vaccinale che risultò efficace per qualche anno. (11)

Nel 1947, però, la protezione data dal vaccino si rivelò meno efficace del previsto, portando gli scienziati a scoprire che in circolazione non vi era più la classica variante, ma una nuova.

Nel 1958 la variante isolata si dimostrò più lontana dal virus presente in circolazione negli anni precedenti, tanto da identificare un nuovo sottogruppo del genere A, venendo definita A(H2N2).

Per cercare di arginare questa variante venne proposto un vaccino bivalente contenente A(H2N2) e B. (12)

Dall'osservazione della rapida insorgenza di variazioni del virus, si evidenziò come fosse necessario modificare regolarmente la composizione del vaccino per avere un'ottimale copertura e ridurre le epidemie stagionali.

Con l'epidemia del 1970, dovuta al virus A(H3N2), il vaccino bivalente venne formulato contenendo la variante precedentemente citata ed il virus B.

La grande problematica che emerse in quegli anni fu che ad ogni stagione si evidenziavano nuovi ceppi circolanti contemporaneamente alla presenza dei

precedenti, non del tutto eliminati. Pertanto, i sottotipi si presentavano in circolazione insieme o alternati a seconda della stagione e della regione.

Questo rivoluzionò il vaccino, modificandone la sua composizione da bivalente a trivalente includendo due varianti A (H1N1/H3N2) e una B.

Nel corso del tempo ci si rese conto che le varianti aumentavano e variavano rapidamente, rendendo necessario un diverso approccio nella scelta della formulazione del vaccino: a questo proposito è stato istituito un sistema di sorveglianza nazionale che si occupa del monitoraggio virologico e di riferire i dati ad altri centri internazionali. Lo scopo del sistema di sorveglianza è valutare l'incidenza dell'influenza, riconoscere i ceppi virali circolanti e è un meccanismo di allerta globale nel caso in cui fossero rilevati virus con potenziale pandemico.

Con questi dati dal 1973 l'OMS stila le raccomandazioni per la produzione (dal 1999 vengono prodotti due set: uno per l'emisfero Boreale ed uno per quello Australe) e per la campagna vaccinale.

Dal 1987 l'aggiornamento delle varianti nel vaccino, grazie ai risultati ottenuti dall'analisi dei dati dei centri di sorveglianza, è spesso risultato efficace – tranne in caso di mismatch, ossia la mancata corrispondenza tra i ceppi circolanti ed il virus contenuto nel vaccino (che viene comunicato alle aziende produttrici in febbraio per l'emisfero nord ed in settembre per l'emisfero sud, quindi con sette mesi d'anticipo).

(13)

Un'ulteriore variazione nella composizione del vaccino avvenne nel 2013: dopo anni di sorveglianza sul virus B, che consentirono di valutare come anche questo fosse responsabile di piccole epidemie locali con una severità di malattia e rischio di complicanze molto simile al virus A, le raccomandazioni dell'OMS inclusero una seconda variante del virus B, lasciando alle nazioni la scelta tra il vaccino trivalente e quello quadrivalente. (14)

## 2.3 Vaccinazione antinfluenzale in Italia

Il sistema di sorveglianza nazionale dell'influenza è InFluNet, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, che elabora i dati pervenuti dai medici di medicina generale e pediatri di libera scelta e dai laboratori di riferimento regionale. (15)

La sorveglianza si articola su due punti:

- epidemiologica: per valutare l'inizio, durata ed intensità dell'epidemia stagionale;
- virologica: per il monitoraggio della circolazione delle diverse varianti e sottotipi dei virus influenzali.

La Circolare Ministeriale del 4 Giugno 2020 sottolinea con forza la necessità di effettuare una campagna vaccinale antinfluenzale, soprattutto nei soggetti ad alto rischio di tutte le età perché non è esclusa una co-circolazione di virus influenzali e SARS- CoV-2 ed agevola la diagnosi e gestione dei casi sospetti.

Oltre a questo, è opportuno ricordare che la vaccinazione antinfluenzale consente di ridurre le complicanze gravi della sindrome influenzale e gli accessi al pronto soccorso soprattutto nei soggetti a rischio.

Nella riunione annuale tenutasi a Ginevra il 28 Febbraio 2020, l'OMS ha stilato le seguenti raccomandazioni per la composizione del vaccino quadrivalente per la stagione 2020- 2021:

- Per i vaccini ottenuti in uova embrionate di pollo:
  - o A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
  - o A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus;
  - o B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria);
  - o B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata).
- Per i vaccini trivalenti l'OMS raccomanda l'inserimento di B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria) in aggiunta ai due ceppi A sopramenzionati.
- Per i vaccini ottenuti su colture cellulari (disponibili dalla stagione 2019- 2020, con caratteristiche simili a quelli sopracitati e indicati per soggetti con fattori di rischio dai 9 anni d'età e negli ultrasessantacinquenni):

- A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09-like virus
  - A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)-like virus
  - B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria);
  - B/Phuket/3073/2013-like virus (lineaggio B/Yamagata)
- Per i vaccini trivalenti l'OMS raccomanda l'inserimento di B/Washington/02/2019-like virus (lineaggio B/Victoria) in aggiunta ai due ceppi A sopramenzionati.

Il nuovo vaccino contiene dunque nuove varianti antigeniche di tipo A, per sostituire il ceppo A/Brisbane/02/2018 (H1N1) ed una nuova variante antigenica di tipo B, al posto del ceppo B/Colorado/06/2017 (B-Victoria).

In Italia il vaccino antinfluenzale è raccomandato per tutti i soggetti a partire dai sei mesi d'età che non presentano controindicazioni e viene offerta gratuitamente ai soggetti che per le condizioni personali corrono un maggior rischio di complicanze nel caso contraggano l'influenza.

Le linee guida 2020- 2021 identificano le categorie per cui la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, di seguito elencate:

- donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza e nel periodo "postpartum";
- 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 (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);
  - b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
  - c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con BMI >30);
  - d) insufficienza renale/surrenale cronica;
  - e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
  - f) tumori e in corso di trattamento chemioterapico;

- g) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
  - h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;
  - i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;
  - j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie;
  - k) epatopatie croniche.
- soggetti di età pari o superiore a 65 anni;
  - bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale;
  - individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti;
  - familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato);
  - soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori, quali:
    - o medici e personale sanitario;
    - o forze di polizia;
    - o vigili del fuoco;
  - personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani, quali allevatori, macellatori e vaccinatori, veterinari ed addetti al trasporto).

Inoltre, dato lo stato di emergenza a causa del COVID-19, per facilitare la diagnosi differenziale nelle fasce d'età a maggior rischio di malattia grave, la vaccinazione antinfluenzale può essere offerta gratuitamente tra i 60 e i 64 anni.

Gli obiettivi di copertura, per tutti i gruppi target, sono i seguenti:

- il 75% come obiettivo minimo perseguibile;
- il 95% come obiettivo ottimale.

Alle Regioni, per assicurare che la copertura vaccinale sia la più alta possibile, è richiesto lo svolgimento di iniziative volte a promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari, in tutte le occasioni possibili.

Nella seguente immagine vengono elencati i vaccini somministrabili per età, con dosi e modalità di somministrazione ed eventuali opzioni di scelta:

Età	Vaccini somministrabili	Dosi e modalità di somministrazione	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	- 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 <i>mis-match</i> 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	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)	- 1 dose (0,50 ml)	
18-64 anni	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC)	- 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	- sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) - quadrivalente su colture cellulari (VIQCC) - quadrivalente ad alto dosaggio (HD) - trivalente (TIV) adiuvato con MF59	- 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,50 ml) - 1 dose (0,70 ml) - 1 dose (0,50 ml)	TIV adiuvato e non, QIV, VIQCC e HD sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni.

Figura 3 - Vaccini somministrabili

Una sola dose si dimostra sufficiente per i soggetti di tutte le età, tranne i bambini al di sotto dei 9 anni e mai vaccinati in precedenza cui sono raccomandate due dosi.

Vista la situazione epidemiologica attuale si raccomanda di anticipare la campagna vaccinale ad inizio ottobre ed offrire la vaccinazione ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale, anche se in ritardo. (16)

Esistono delle controindicazioni alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale:

- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose;
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino;
- lattanti al di sotto dei sei mesi (per mancanza di studi clinici controllati);
- soggetti che abbiano manifestato reazioni di tipo anafilattico ad una precedente vaccinazione o ad uno dei componenti del vaccino.

## 2.4 Reazioni avverse

La vaccinazione antinfluenzale si può ritenere sicura, anche se non sono infrequenti alcune reazioni avverse.

Queste si possono distinguere in comuni e severe e hanno un ampio spettro di manifestazioni: possono infatti verificarsi delle reazioni locali, con arrossamento, gonfiore ed indolenzimento nella sede di inoculazione e reazioni sistemiche, come febbre, cefalea, dolori muscolari o articolari.

In ogni caso, sono reazioni che perdurano per qualche giorno, rispondono all'assunzione di paracetamolo e vengono segnalate dal medico curante alla Asl, che provvede a riportare l'evento alla Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che ne renderà conto, in seguito ad un'accurata analisi, all'AIFA.



## Capitolo 3: Il vaccino antipneumococcico

### 3.1 Agente patogeno

Isolato per la prima volta alla fine del XIX secolo da Louis Pasteur in Francia e da George Sternberg in America, lo Streptococco Pneumoniae venne classificato come tale nel 1974.

Rappresenta l'agente eziologico più frequente della polmonite infettiva nella popolazione generale.

È un diplococco GRAM positivo, appartiene al gruppo degli  $\alpha$  emolitici (evidente l'alone verdastro sulle piastre di agar sangue), dotato di una capsula polisaccaridica che ne determina il sierotipo, conferisce virulenza e patogenicità ed è fondamentale per eludere l'opsonizzazione e la fagocitosi in assenza di anticorpi specifici.

Sono attualmente riconosciuti circa 93 sierotipi, suddivisi in 21 sierogruppi, fondamentali per la corretta identificazione del patogeno.

I fattori di virulenza sono numerosi e si possono localizzare sia a livello del citoplasma che della membrana e della parete cellulare:

- alcune proteine interagiscono direttamente con i tessuti dell'ospite o interferiscono con i meccanismi di difesa del soggetto, come la pneumolisina, che induce la citolisi cellulare e LytA, che ne accentua la patogenicità;
- altre proteine interferiscono con la via del complemento, come l'inibitore pneumococcico H che impedisce la formazione della C3 convertasi e la proteina A legante la colina, legante il fattore H, PspA e CbpA interferiscono con i processi del frammento C3b;
- numerose proteine sono coinvolte nei meccanismi di adesione, come la sialidasi NanA, che rimuove proteine e acido sialico dalle cellule dell'ospite.

Alcuni degli antigeni sopracitati possono essere considerati per potenziali vaccini.

Le infezioni pneumococciche restano una significativa causa di mortalità e morbilità, soprattutto tra i bambini e gli anziani.

Non tutti i sierotipi sono ugualmente aggressivi, ad influenzarne l'attività possono essere diversi fattori come l'età, le malattie concomitanti e la regione geografica.

L'infezione può decorrere del tutto asintomatica: spesso si può avere colonizzazione nasofaringea, soprattutto nei soggetti in età infantile e, fra questi, i bambini in età da asilo nido – poiché uno dei fattori di rischio principali è l'intenso contatto con altri bambini. (2)

Lo *Streptococcus Pneumoniae* è il principale agente patogeno della polmonite acquisita in comunità (CAP).

È altamente suggestivo di CAP un esordio brusco, con febbre elevata, tachipnea, tosse produttiva con escreato di aspetto rugginoso talvolta con interessamento pleurítico, in aggiunta a sintomi sistemici quali astenia, cefalea, episodi di vomito.

Il pattern tipico di presentazione è alveolare ad estensione lobare visibile alla radiografia.

Se non trattata, la polmonite si risolve in circa sette o dieci giorni per “crisi”, con una rapida defervescenza, sudorazione abbondante ed un progressivo miglioramento delle condizioni generali.

È possibile che insorgano delle complicanze, quali l'ascesso polmonare e/o empiema, atelettasia polmonare da ostruzione bronchiale e rischio di evoluzione in sindrome mediastinica ed infine la diffusione ematogena con meningite ed endocardite.

La terapia, spesso empirica, si basa su antibiotici di prima scelta, quali Penicillina G o Amoxicillina, e di seconda scelta quali Macrolidi, Cefalosporine, Clindamicina, Levofloxacin, Moxifloxacin. (17)

La meningite pneumococcica può rappresentare una complicanza della CAP oppure essere conseguente ad altri eventi quali fratture craniche, otiti medie e batteriemie.

I reperti clinici son indistinguibili da altre meningiti batteriche ed includono segni aspecifici quali cefalea, febbre, nausea, e segni specifici come rigidità nucale, fotofobia e convulsioni. Il tasso di mortalità è piuttosto elevato (si aggira intorno al 20%) e altrettanto è l'incidenza di complicanze, che è di circa il 50% ed include sordità, idrocefalo e disabilità intellettiva nei bambini, mentre negli adulti si possono presentare oltre a quelle appena elencate anche edema cerebrale diffuso, complicanze cerebrovascolari e sanguinamenti subaracnoidei.

Altre sindromi invasive provocate dallo *Streptococcus Pneumoniae* possono essere endocarditi, batteriemie, osteomieliti, artriti settiche, pericarditi e peritoniti.

Sinusiti ed otiti medie vengono invece identificate come sindromi non invasive e sono tipiche della prima infanzia.

Gli eventi infettivi sono frequenti non solo nella popolazione generale, ma ancor più in categorie di soggetti ritenuti più fragili affetti da:

- malattie croniche (patologie cardiovascolari, diabete, epatopatie, alcolismo);
- immunosoppressione (sia patologica che iatrogena);
- asplenia funzionale o anatomica;
- residenti in strutture di assistenza a lungo termine;
- fumatori.

### 3.2 Sviluppo dei vaccini

Il vaccino antipneumococcico si può distinguere in due formulazioni:

- a cellule intere, con virus vivi attenuati o inattivati;
- a subunità polisaccaridiche o coniugate.

Già dal 1911 si cercò di sviluppare un vaccino efficace, con successivi esperimenti nel 1930, 1940 e 1950, quando si ottenne la prima generazione di vaccini polisaccaridici sul mercato.

Nel 1977 venne poi registrato in USA un vaccino 14- valente, ma solo nel 1983 venne autorizzato il primo vaccino polisaccaridico pneumococcico 23- valente negli Stati Uniti d'America, mentre in Italia è stato licenziato e commercializzato dal 2000.

Questo rappresentava la prima e la seconda generazione di vaccini, dimostratesi inefficaci nei bambini al di sotto dei 2 anni d'età, non in grado di influenzare la composizione della colonizzazione nasofaringea e non producenti memoria immunologica.

Non solo una dose non si dimostrava efficace, ma la somministrazione di due dosi ravvicinate nel tempo poteva indurre una risposta di tipo tollerogenico con iporeattività agli antigeni capsulari, vanificando l'effetto terapeutico del vaccino.

Pertanto, fu necessario ripensare alla formulazione del vaccino, giungendo allo sviluppo della seconda generazione: i vaccini coniugati.

Questa tipologia contiene i polisaccaridi capsulari coniugati in laboratorio con una proteina carrier altamente immunogenica, che favorisce la presentazione dell'antigene ai linfociti TCD4+ inducendo una risposta dei linfociti B e T e, di conseguenza, ottenendo una forte memoria immunologica. (18)

Inoltre, è in grado di inibire la colonizzazione nasofaringea da parte del patogeno, riducendo il numero di portatori dei sierotipi vaccinali e promuovendo l'immunità di gregge, dato che protegge indirettamente anche i soggetti non vaccinati.

Il primo vaccino coniugato prodotto e commercializzato in USA nel 2000 ed in Italia nel 2001 includeva 7 ceppi: 4, 6B, 7F, 9V, 18C, 19F, 23F.

Successivamente nel 2009, grazie al progresso tecnico scientifico, si giunse a formulare la terza generazione, allargando il numero di ceppi e consentendo la commercializzazione di due vaccini coniugati: uno 10- valente ed uno 13- valente.

Con l'introduzione della vaccinazione della popolazione si è assistito ad un calo drastico di malattie invasive causate dai ceppi di Streptococcus Pneumoniae contenuti nel siero, a favore di un aumento della colonizzazione delle vie nasofaringee ed un incremento nell'incidenza di malattie provocate da altri ceppi non coperti. (19) (20)

Questo ha portato il mondo scientifico ad interessarsi sempre più allo sviluppo di vaccini con una copertura maggiore di quelli precedenti e che possano garantire una protezione anche attraverso l'attivazione di particolari meccanismi immunitari.

Recentemente si è giunti al superamento della fase I per il vaccino PBV, formulato a partire da uno dei ceppi di Streptococcus Pneumoniae dotato di pneumolisina, immunogeno anche se inattivato. (21) (22)

### 3.3 Il vaccino antipneumococcico coniugato (PCV)

Il primo vaccino formulato, come già detto in precedenza, è stato il 7- valente, attualmente non più in commercio in quanto sostituito dai più moderni.

Il vaccino 10- valente, autorizzato dall'EMA nel 2009, include 10 sierotipi diversi: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F.

La maggior parte dei polisaccaridi si trova coniugata alla proteina D (una lipoproteina derivante da *Haemophilus influenzae* non tipizzabile), mentre una piccola parte è coniugata o al tossoide tetanico o al tossoide difterico.

Anche questo vaccino è poco utilizzato, in quanto si predilige la somministrazione del vaccino 13- valente.

Il vaccino 13- valente comprende 13 sierotipi: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F ed è coniugato alla proteina vettrice CRM-197 (tossoido difterico).

Lo scopo della vaccinazione è ridurre l'incidenza di patologia invasiva, polmonite media ed otite acuta negli infanti ed adolescenti e ridurre l'incidenza di polmonite negli adulti ed anziani.

Il grande limite di questa tipologia di vaccini è la difficoltà nel crearne uno che contenga tutti e tre i 23 sierotipi presenti nel polisaccaridico.

### 3.4 Il vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPSV)

Il vaccino polisaccaridico include 23 antigeni polisaccaridici: 1, 2,3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F, 23F e 33F.

I limiti di questo vaccino sono la scarsa capacità di indurre una memoria immunologica e l'inefficacia al di sotto dei 2 anni d'età. Inoltre, non è efficace nella prevenzione dell'otite acuta media, della sinusite e delle altre comuni infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie. Ne è raccomandata la somministrazione in soggetti con più di 50 anni o 2 anni d'età. (23)

Una somministrazione ad intervalli regolari è indicata nel caso di soggetti particolarmente ad elevato rischio, si tratta di una dose ogni 5 anni nell'adulto e ogni 3 nei bambini fino ai 10 anni d'età.

Non sono raccomandate due somministrazioni al di sotto dei 3 anni di distanza, per l'aumentato rischio di reazioni avverse.

### 3.5 Vaccinazione antipneumococcica in Italia

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (valido fino al 2021) si prefigge come obiettivo di copertura il raggiungimento ed il mantenimento di una quota pari al 95% nei nuovi nati ed il 75% negli ultrasessantacinquenni.

All'interno è illustrato il calendario vaccinale, che prevede due somministrazioni del PCV entro il primo anno di vita (una al terzo ed una al quinto mese) e una entro il secondo (undicesimo mese).

Nei soggetti a rischio è raccomandato un richiamo di PCV nell'infanzia ed anche nell'adolescenza, cui si può aggiungere una dose, ad almeno 2 mesi di distanza, di vaccino polisaccaridico.

Nell'anziano è necessario offrire attivamente ai soggetti ultrasessantacinquenni la vaccinazione con PCV, seguita da una dose di richiamo con PPSV. Va prestata molta attenzione nel non invertire le dosi poiché questo comporterebbe una diminuzione dell'efficacia.

Inoltre, questa può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antinfluenzale, ma può anche essere somministrata in maniera indipendente ed in qualsiasi stagione dell'anno.

Inoltre, la vaccinazione anti-pneumococco è consigliata a coloro che presentino patologie che predispongono l'infezione o aumentano le probabilità di gravi complicanze, quali:

- cardiopatie croniche;
- malattie polmonari croniche;
- diabete mellito;
- epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool;
- alcoolismo cronico;
- soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento;
- presenza di impianto cocleare;
- emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia;
- immunodeficienze congenite o acquisite;
- infezione da HIV;

- condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia;
- patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo);
- neoplasie diffuse;
- trapianto d'organo o di midollo;
- patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine;
- insufficienza renale/surrenalica cronica. (24)

Le controindicazioni alla somministrazione del PCV sono:

- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose;
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino.

Le reazioni avverse che si possono avere con questo vaccino sono:

- febbre  $>39^{\circ}\text{C}$ , in  $<1\%$  dei casi (si definisce reazione non comune);
- reazione nel sito di iniezione in  $>10\%$  dei casi (reazione molto comune).

Le controindicazioni alla somministrazione del PPSV23 sono:

- età inferiore ai 2 anni;
- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose;
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino. (25)

Le reazioni avverse che si possono avere con questo vaccino sono:

- febbre  $>39^{\circ}\text{C}$ , in  $<1\%$  dei casi (reazione non comune);
- reazione nel sito di iniezione in circa il  $50\%$  dei casi (reazione molto comune).

## Capitolo 4: Le vaccinazioni nelle malattie reumatologiche autoimmuni

Per il controllo degli eventi infettivi sia nella popolazione generale che nelle popolazioni a rischio, le vaccinazioni sono tra gli strumenti più efficaci, sebbene spesso sottovalutate.

Fondamentale è, prima di iniziare un percorso vaccinale, valutare accuratamente le caratteristiche del paziente che si ha di fronte: il tipo di malattia, la durata e la terapia, oltre ad eventuali comorbilità (soprattutto nei casi in cui vi fosse la necessità di trattamenti particolarmente invasivi come dialisi, radioterapia o interventi chirurgici). Considerando la tipologia di terapia si possono distinguere tre livelli di immunosoppressione, che possono influenzare la scelta del numero e delle tempistiche di vaccinazione:

- Trascurabile: Idrossiclorochina, Sulfasalazina;
- Basso: Prednisone (fino a 20 mg/die), Methotrexate (<0,4 mg/kg/settimana), Azatioprina (<3 mg/kg/die), Ciclosporina (<2,5 mg/kg/die), Ciclofosfamide (<0,5 mg/kg/die per os), Leflunomide (<0,5 mg/kg/die), Belimumab; (26)
- Alto: i farmaci precedentemente citati se a dosaggio maggiore, Micofenolato mofetile, Ciclofosfamide ev, DMARDs, farmaci biologici, terapie di combinazione.

Le raccomandazioni generali prevedono la somministrazione annuale del vaccino antinfluenzale e quinquennale dell'antipneumococcico. (27)

L'inoculazione del siero dovrebbe avvenire quando il paziente è nella fase di remissione clinica di malattia, con particolare attenzione alle tempistiche, in quanto ottimale è il periodo di 2 settimane o più prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva, considerando la possibilità di rimandare il protocollo alla fase di trattamento con farmaci immunomodulanti.



Le raccomandazioni specifiche per il vaccino antinfluenzale lo caldeggiando fortemente nella maggior parte dei pazienti e nei loro contatti stretti, cercando di ottenere una protezione diretta e indiretta. (28)

La vaccinazione risulta molto efficace in pazienti con AR, SSc e LES in terapia con DMARDs, Infliximab, Etanercept o Adalimumab. (29) (30) (31) (32)

Una valutazione più approfondita dell'efficacia deve essere fatta nei pazienti in trattamento con Rituximab (farmaco anti CD20) o con la combinazione di Tofacitinib e Metotrexato – valutando la sospensione di quest'ultimo nelle due settimane precedenti – indicazione ancora discussa pertanto non inclusa nelle ultime Linee Guida.

Nella maggior parte dei pazienti reumatologici è fortemente raccomandato anche il vaccino antipneumococcico, per via della suscettibilità allo sviluppo di polmoniti.

Diversi studi sono stati condotti con il risultato che la vaccinazione si è dimostrata efficace in un ampio numero di pazienti con AR, LES, SSc ed Artrite Psoriasica. (33) (34)

Ad oggi risultano ancora in discussione le tempistiche e le modalità con cui svolgere la vaccinazione, per cui si rimanda al clinico la più corretta valutazione dell'iter da seguire: quanto fornito dalla Società Italiana di Reumatologia è una schedula vaccinale contenente diverse indicazioni. (Figura 4)

Non nota anamnesi vaccinale o mai eseguita vaccinazione anti-pneumococcica	Somministrare PCV13 seguito dopo 8 settimane da 1 <sup>a</sup> dose PPSV23 Somministrare 2 <sup>a</sup> dose PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 <sup>a</sup> PPSV23
Una dose di PPSV23; zero o non noto PCV13	Somministrare PCV13 almeno 1 anno dopo 1 <sup>a</sup> dose PPSV23. Somministrare 2 <sup>a</sup> dose PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 <sup>a</sup> dose PPSV23 e almeno 8 settimane dopo PCV13
PPSV23 zero o non noto; una dose di PCV13	Somministrare 1 <sup>a</sup> dose PPSV23 almeno 8 settimane dopo PCV13 Somministrare 2 <sup>a</sup> dose PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 <sup>a</sup> dose PPSV23
Una dose di PPSV23; una dose PCV13	Somministrare 2 <sup>a</sup> dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo 1 <sup>a</sup> dose di PPSV23 e almeno 8 settimane dopo PCV13
Due dosi PPSV23; zero o non noto PCV13	Somministrare PCV13 almeno 1 anno dopo 2 <sup>a</sup> dose PPSV23

*Figura 4 - Schedula vaccinale antipneumococco*

Anche in questo caso è opportuno tenere in considerazione alcuni farmaci, che risultano diminuire significativamente la risposta al siero.

Tra questi si possono individuare il Metotrexato in associazione o meno agli inibitori del TNF  $\alpha$  e soprattutto il Rituximab. (35) (36)

## Capitolo 5: Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è valutare l'aderenza all'offerta vaccinale tra i pazienti affetti da patologie reumatologiche autoimmuni, analizzando sicurezza ed efficacia delle vaccinazioni antiinfluenzale ed antipneumococcica nella popolazione in studio.

La popolazione in oggetto può essere considerata vulnerabile per età, patologia e tipologia di terapia che assume, giustificando un intervento medico preventivo volto a ridurre i tassi di morbilità e mortalità dei virus influenzali e dello *Streptococcus Pneumoniae*.

I parametri precedentemente citati rappresentano già un'indicazione alla vaccinazione, ma è altresì vero che non tutta la popolazione in oggetto risponde ad almeno uno di questi criteri: lo studio intende dimostrare come la vaccinazione preventiva possa ridurre il tasso di malattia, ma soprattutto la gravità di questa, riducendo il numero e la frequenza di ospedalizzazioni, parametro molto utile se inquadrato nel contesto storico attuale.

# Capitolo 6: Materiali e Metodi

## 6.1 Informazioni generali

Lo studio è stato condotto tra i pazienti seguiti dalla Clinica Immunologica dell'Ospedale Policlinico IRCCS San Martino di Genova in collaborazione con i dati integrati dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

I pazienti hanno più di 18 anni e hanno fornito il consenso informato per la partecipazione allo studio, alla raccolta dati e alla consultazione delle loro cartelle cliniche.

Il Dipartimento di Igiene ha preso in carico i soggetti che hanno accettato ed ha stilato un programma vaccinale per i pazienti non ancora vaccinati.

L'adesione ha pertanto consentito l'effettuazione di un protocollo vaccinale composto da:

- vaccino antinfluenzale;
- vaccino antipneumococcico 13- valente;
- vaccino antipneumococcico 23- valente (successivamente).

## 6.2 Raccolta ed analisi dei dati

I dati raccolti si possono dividere in 6 grandi categorie:

1. Anagrafica:
  - età dei pazienti (fondamentale è la soglia dei 65 anni);
  - sesso;
  - data della diagnosi;
  - anni di malattia;
2. Patologia e comorbilità
  - patologia per cui il paziente è risultato un possibile candidato per lo studio (SSc, LES e altre patologie reumatologiche autoimmuni);
  - anamnesi per neoplasia;

- malattie renali;
  - malattie cardiache;
  - malattie polmonari;
  - ipertensione polmonare;
  - malattie gastrointestinali;
  - diabete mellito;
3. Terapia in corso con farmaci immunosoppressori:
    - Corticosteroidi;
    - DMARDs;
    - Biologici;
  4. Vaccinazioni ricevute:
    - antinfluenzale;
    - antipneumococcica;
  5. Reazioni avverse:
    - comuni;
    - severe;
  6. Eventi infettivi post vaccinazione.

L'analisi dei dati si è articolata su più livelli: in primis si sono valutati alcuni parametri quantitativi, quale ad esempio l'età - calcolandone la media e la mediana.

Lo studio dei dati qualitativi ha previsto l'uso di proporzioni e di percentuali.

Per evidenziare la correlazione tra la somministrazione del vaccino ed altri fattori sono stati utilizzati il test esatto di Fisher (considerando il risultato significativo in caso di  $p < 0,05$ ) e il test dei chi-quadrato di Yates.

Inoltre, è stato usato il programma "IBM SPSS Statistic version 25" per calcolare sia la regressione logistica binomiale tra la vaccinazione e le caratteristiche demografiche, epidemiologiche e cliniche, sia il rapporto di probabilità conosciuto come *Odds Ratio* (in questo caso sia il "raw" che l' "adjusted" *Odd Ratio* sono stati riportati).

## Capitolo 7: Risultati

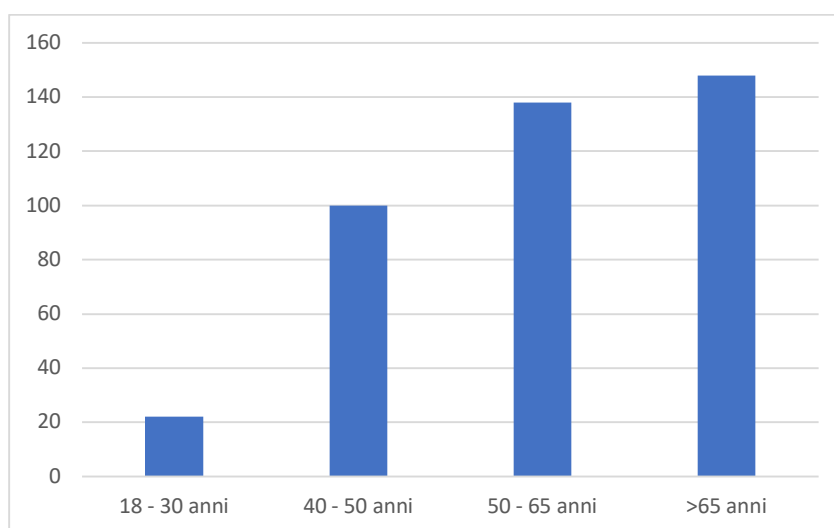
### 7.1 Caratteristiche di popolazione: demografia ed epidemiologia

Per lo studio sono stati reclutati quattrocentootto pazienti in totale.

L'età media è di 57,5 anni, mentre la mediana è di 58.

Su 408 pazienti, la distribuzione per fascia d'età si articola nel seguente modo:

- tra i 18 e i 30 anni: 22 pazienti (5,39%);
- tra i 40 e i 50 anni: 100 pazienti (24,51%);
- tra i 50 e i 65 anni: 138 pazienti (33,82%);
- over 65 anni: 148 i soggetti (36,2%).



*Grafico 1 - Distribuzione della popolazione per fascia d'età*

A conferma dell'epidemiologia, nella popolazione vi è una netta prevalenza di soggetti di sesso femminile, ossia 322 partecipanti che rappresentano il 78,9% del campione, mentre i soggetti di sesso maschile sono 86 (21,10%): il rapporto tra i due sessi è di 3,75:1.

Le patologie reumatologiche più frequenti sono la Sclerosi Sistemica con 197 pazienti (48,3%) e il Lupus Eritematoso Sistemico con 100 pazienti (24,5%).

Le altre patologie autoimmuni, che interessano 111 soggetti, sono prevalentemente Artrite Reumatoide e altre artriti sieronegative (correlate a morbo di Crohn e psoriasi), vasculiti (Poliangioite microscopica, Granulomatosi di Wegener), Sarcoidosi, Sindrome da Anticorpi anti Fosfolipidi, Sindrome di Sjögren e connettiviti indifferenziate.

	CAMPIONE 408 pazienti	SSc 197 pazienti	LES 100 pazienti	Altre patologie 111 pazienti
<b>Età</b>				
➤ <b>Media</b>	57,5	63,4	47,29	56,34
➤ <b>Mediana</b>	58	64,5	46	57
<b>Over 65</b>	36,2% (148)	50,25% (99)	13% (13)	32,43% (36)
<b>Sesso femminile</b>	78,9% (322)	82,74% (163)	81% (81)	70,27% (78)
<b>Sesso maschile</b>	21,10% (86)	17,26% (34)	19% (19)	29,73% (33)

*Tabella 1 - Analisi della distribuzione demografica ed epidemiologica della popolazione in studio*

## 7.2 Caratteristiche cliniche

Le comorbidità prese in considerazione sono numerose e variamente distribuite nella popolazione:

- ipertensione polmonare: 12 pazienti (2,90%);
- neoplasie in anamnesi: 20 pazienti (4,90%);
- coinvolgimento esofageo: 35 pazienti (8,60%);
- malattie cardiache: 82 pazienti (20,10%);
- diabete mellito: 101 pazienti (24,75%);
- malattie polmonari: 124 pazienti (30,40%);
- malattie renali: 178 pazienti (43,60%).

Dall'osservazione dei dati si può desumere che la comorbilità più frequente è la patologia renale, declinata attraverso diverse manifestazioni tra cui glomerulonefriti ed insufficienza renale.

Analizzando ulteriormente il pool di pazienti con malattia renale, si può notare una forte associazione con il diabete mellito, di cui sono affetti 65 pazienti, costituendo un rapporto di 2,74:1.

La patologia polmonare risulta essere la seconda comorbilità per frequenza con 52 pazienti, con un rapporto di 3,42:1 tra pazienti senza e con interessamento polmonare. Diversa e leggermente inferiore è la presenza di comorbilità cardiovascolari (46 pazienti con un rapporto di 3,87:1), coinvolgimento esofageo (15 pazienti, rapporto di 11,87:1) e anamnesi positiva per neoplasia (6 pazienti con un rapporto di 30:1).

Spicca tra i dati anche la mancanza di soggetti affetti da ipertensione polmonare tra i pazienti affetti da patologia renale.

La distribuzione è diversa in base alla patologia:

- 74 pazienti in SSc (37,56%);
- 61 pazienti in LES (61%);
- 43 pazienti con altre patologie reumatologiche (38,74%).

Analizzando la distribuzione delle comorbilità associate alla patologia renale nelle varie sottopopolazioni di pazienti, si può osservare per quanto riguarda la SSc che l'interessamento più frequente riguarda la malattia polmonare, con un totale di 37 pazienti su 74 (il rapporto è di 2:1), secondo il diabete mellito con 31 pazienti (rapporto di 2,38:1).

Meno frequenti sono la patologia cardiaca, con 10 pazienti (rapporto di 7,4:1), coinvolgimento esofageo, con 3 pazienti (rapporto 24,7:1) e anamnesi positiva per neoplasia, con 2 pazienti (rapporto 37:1).

Osservando la distribuzione all'interno dei pazienti con LES, la comorbilità più frequente è la cardiaca, con 16 pazienti (rapporto 3,81:1), seguita dal diabete mellito, con 13 pazienti (rapporto 4,69:1), dal coinvolgimento esofageo, con 6 pazienti (rapporto 10,17:1), dalla malattia polmonare ed anamnesi positiva per neoplasia, entrambi con 3 pazienti rispettivamente (rapporto di 20,3:1).

Infine, nelle altre malattie reumatologiche autoimmuni, la comorbilità più rilevante è la malattia polmonare, con 15 pazienti (2,87:1) seguita da quella cardiaca, con 11 pazienti (rapporto 3,90:1), diabete mellito, con 9 pazienti (4,77:1) ed esofagea, con 6 pazienti (7,17:1). In questo contesto vi è un solo paziente con anamnesi per neoplasia.

Comorbilità associata alla patologia renale:	CAMPIONE	SSc	LES	Altro
<b>Polmonare</b>	52	37	3	15
<b>Diabete mellito</b>	65	31	13	9
<b>Cardiaca</b>	46	10	16	11
<b>Esofagea</b>	15	3	6	6
<b>Anamnesi per neoplasia</b>	6	2	3	1

Tabella 2 - Analisi distribuzione comorbilità in patologia renale nella popolazione e sottopopolazioni

Andando ad analizzare la seconda comorbilità più frequente, è opportuno considerare che alcune delle malattie reumatologiche autoimmuni in oggetto di studio interessano frequentemente l'apparato respiratorio.

I pazienti che presentano manifestazioni polmonari sono 124, ossia il 30,40% del campione, di cui la maggior parte presenta interstiziopatia.

Altre patologie includono anche asma e sarcoidosi.

La distribuzione all'interno delle sottopopolazioni è varia: nella SSc il numero di pazienti interessato è 80 su 197 totali (40,60%), nel LES solo 6 pazienti su 100 (6%) dimostrano un coinvolgimento dell'apparato respiratorio.

Nel contesto del terzo subset di pazienti risultano positivi a malattia polmonare 38 pazienti su 111 (34,23%).

Quanto si può desumere è che la Sclerosi Sistemica ha la maggior quota di malattia polmonare, confermando le conoscenze su questa patologia.

È interessante notare come solo 16 pazienti non abbiano altre comorbilità; nel contesto di pazienti con due o più comorbilità la frequenza di queste è diversa:

- ipertensione polmonare: 10 pazienti (9,25%);
- neoplasie in anamnesi: 5 pazienti (4,63%);
- coinvolgimento esofageo: 19 pazienti (17,59%);
- malattie cardiache: 28 pazienti (25,92%);



- diabete mellito: 42 pazienti (38,88%);
- malattie renali: 61 pazienti (56,48%).

Il diabete mellito è presente in 101 pazienti (24,75%), di cui 65 affetti da SSc (33%), 18 con LES (18%) e 18 con altre malattie reumatologiche (16,22%).

Solo 24 pazienti non presentano altre patologie; tra i restanti l'associazione è variabile:

- neoplasie in anamnesi: 4 pazienti (5,19%);
- coinvolgimento esofageo: 3 pazienti (3,90%);
- malattie cardiache: 23 pazienti (29,87%);
- malattie polmonari: 42 pazienti (54,55%);
- malattie renali: 43 pazienti (55,84%).

In questo contesto non vi è alcun paziente che presenti l'associazione diabete mellito e ipertensione polmonare.

I pazienti affetti da malattie cardiache sono 82 (20,10%), di cui 33 nella SSc (16,75%), 25 nel LES (25%) e 24 nel contesto di altre patologie reumatologiche (21,62%).

La maggior parte dei pazienti soffre di ipertensione arteriosa, in altri casi si tratta di cardiomiopatia dilatativa in concomitanza o meno con aritmie.

Tra le patologie cardiovascolari solo 4 pazienti (4,88%) non sono affetti da altre comorbilità, i restanti 78 presentano varie associazioni con:

- neoplasie in anamnesi: 6 pazienti (7,69%);
- ipertensione polmonare: 6 pazienti (7,69%);
- coinvolgimento esofageo: 11 pazienti (14,10%);
- diabete mellito: 23 pazienti (29,50%);
- malattie polmonari: 28 pazienti (35,90%);
- malattie renali: 37 pazienti (47,44%).

Osservando questi dati possono essere fatte diverse considerazioni: in primis il dato generale dei pazienti affetti da patologia cardiovascolare è inferiore rispetto a quanto ci si potrebbe aspettare sulla base delle conoscenze cliniche.

Quanto risulta evidente è che vi è una forte associazione con altre comorbilità, soprattutto quella renale (dove quasi un paziente su due ne è affetto) e polmonare (in questo caso il rapporto è 2,78:1).

Inoltre, il 25% dei pazienti affetti da LES dimostra un interessamento cardiovascolare: l'età media del campione considerato è di 47,58 anni con gli estremi che si discostano decisamente da questa: il paziente più giovane ha 18 anni, mentre quello più anziano ne ha 75.

I casi di malattia esofagea (perlopiù GERD) sono 35 (8,60%), con una netta prevalenza tra i soggetti affetti da SSc: 21 pazienti (10,66%).

Considerando le altre malattie reumatologiche si possono osservare 8 casi (7,21%) e solo 6 (6%) nel LES. Solo un paziente non presenta altre comorbilità, i restanti 34 dimostrano il coinvolgimento di uno o più organi:

- neoplasie in anamnesi: 2 pazienti (5,88%);
- ipertensione polmonare: 7 pazienti (20,59%);
- malattie cardiache: 11 pazienti (32,35%);
- diabete mellito: 3 pazienti (8,82%);
- malattie polmonari: 19 pazienti (55,88%);
- malattie renali: 15 pazienti (44,12%).

I pazienti con anamnesi positiva per neoplasia sono 20 (4,90%), di cui 9 per la SSc (4,57%) 4 per il LES (4%) e 7 nelle altre patologie reumatologiche autoimmuni (6,31%).

Le neoplasie riportate sono molto diverse fra loro: vi sono alcuni casi di dermatofibroma (tumore benigno della cute), microcitoma polmonare, carcinoma ovarico e mammario.

In questo caso sono due i pazienti che non hanno altre comorbilità, i restanti 18 presentano diverse associazioni con:

- coinvolgimento esofageo: 2 pazienti (11,11%);
- ipertensione polmonare: 1 paziente (5,56%);
- malattie cardiache: 11 pazienti (32,35%);
- diabete mellito: 4 pazienti (22,22%);

- malattie polmonari: 5 pazienti (27,78%);
- malattie renali: 6 pazienti (33,33%).

Ciò che si può considerare osservando i dati qui riportati è che in alcuni casi le neoplasie interessano distretti considerati, mentre in altri no: pertanto non si può affermare una stretta correlazione con le patologie oggetto di studio.

Infine, 12 pazienti risultano essere affetti da ipertensione polmonare, una grave condizione patologica che comporta una progressiva disfunzione sia dell'apparato respiratorio che di quello cardiovascolare.

Tra i 12 del campione, ben 9 pazienti sono affetti da SSc, 2 da altre malattie reumatologiche autoimmuni e uno da LES.

Due pazienti non sono affetti da altre comorbilità, i restanti 10 presentano:

- coinvolgimento esofageo: 7 pazienti (70%);
- anamnesi per neoplasia: 1 paziente (10%);
- malattie cardiache: 6 pazienti (60%);
- malattie polmonari: 10 pazienti (100%).

Alla luce di questi dati si può affermare come vi sia una forte associazione tra ipertensione polmonare e malattia polmonare, mentre non vi sono pazienti con diabete mellito o malattie renali in associazione.

	CAMPIONE 408	SSc 197	LES 100	Altro 111
<b>Comorbilità renali</b>	43,60% (178)	37,56% (74)	61% (61)	39,64% (44)
<b>Comorbilità polmonari</b>	30,40% (124)	40,60% (80)	6% (6)	34,23% (38)
<b>Diabete mellito</b>	24,75% (101)	33% (65)	18% (18)	16,22% (18)
<b>Comorbilità cardiache</b>	20,10% (82)	16,75% (33)	25% (25)	21,62% (24)
<b>Coinvolgimento esofageo</b>	8,60% (35)	10,66% (21)	6% (6)	7,21% (8)
<b>Neoplasie in anamnesi</b>	4,90% (20)	4,57% (9)	4% (4)	6,31% (7)
<b>Ipertensione arteriosa</b>	2,90% (12)	4,57% (9)	1% (1)	1,80% (2)

*Tabella 3 - Sunto analisi delle caratteristiche cliniche di popolazione e sottopopolazione in studio*

### 7.3 Caratteristiche della terapia

Le malattie reumatologiche autoimmuni, a causa dei processi fisiopatologici che le sottendono, richiedono spesso una terapia di tipo immunosoppressivo.

Gli strumenti che il clinico ha a disposizione si possono ricondurre a tre categorie:

- Corticosteroidi, soprattutto Prednisone;
- DMARDs: Idrossiclorochina, Metotrexato e Micofenolato mofetile;
- Biologici: Rituximab, Belimumab ed Etanercept.

Non è un dato che si discosta da quanto atteso che su 408 pazienti, solo 64 (15,69%) non assumano alcuna terapia (tra quelle citate).

I restanti 344 soggetti assumono uno o più tra i farmaci prima elencati, distribuiti in questo modo:

- Corticosteroidi: 217 pazienti (63,08%);
- DMARDs: 117 pazienti (34,01%);
- Biologici: 200 pazienti (58,14%).

Nell'analisi delle terapie dei pazienti è utile valutare se i farmaci vengono assunti in monoterapia oppure nel contesto di una più ampia prescrizione farmacologica, in quanto questo dato modifica la considerazione che si ha dello stato immunologico del paziente (essendo farmaci con un'azione simile, ciò che ci si aspetta è che il risultato sia più potente di una monoterapia).

I pazienti in monoterapia sono 58 per i corticosteroidi (16,86%), 31 per i DMARDs (9,01%) e 84 per i farmaci biologici (24,42%).

Analizzando i pazienti in doppia terapia farmacologica risulta che su 217 pazienti che assumono cortisone, solo 55 prendono anche DMARDs (25,34%), mentre 85 pazienti sono in terapia anche con farmaci biologici (39,17%) e 12 (3,49%) pazienti assumono DMARDs e biologici.

Se si considera la tripla terapia, 19 pazienti assumono tutti e tre i farmaci, andando a costituire circa l'8,76% dell'intero campione.

Approfondendo ulteriormente lo studio del database, risulta interessante andare a valutare la terapia che ogni sottogruppo assume.

Tra i 197 soggetti affetti da SSc, 43 non assumono alcuna terapia (21,82%).

I restanti 154 (78,17%) assumono in maggioranza farmaci biologici (123, ossia 83,67%) e corticosteroidi (77, ossia 70,07%), mentre meno pazienti assumono DMARDs (16, ossia 10,39%).

I pazienti in monoterapia sono 94 in totale, di cui 18 (19,15%) in trattamento con cortisone, 7 (7,45%) in terapia con DMARDs e 69 (73,40%) con biologici.

I pazienti in doppia terapia con cortisone e farmaci biologici sono 53 (34,42%), mentre sono 5 (3,25%) se si considera la terapia associata di cortisone e DMARDs e 4 (2,60%) invece per biologici e DMARDs.

Non ci sono pazienti in tripla terapia.

Da questa analisi si può desumere come la terapia cardine della Sclerosi Sistemica si basi sulla polifarmacoterapia e si avvalga molto dell'uso dei farmaci biologici e meno dei DMARDs.

I pazienti con LES sono 100 e solo 7 non assumono alcuna terapia farmacologica, i restanti 93 sono in terapia: 74 con cortisone (79,57%), 80 con DMARDs (86,02%) e 37 con biologici (37,79%).

I soggetti in monoterapia sono 30, di cui 16 (53,34%) in terapia cortisonica, 12 (40%) in trattamento con DMARDs e 2 (6,67%) con biologici.

Per quanto riguarda la doppia terapia i soggetti che assumono cortisone e DMARDs sono 28 (30,11%), mentre quelli che vengono trattati con cortisone e biologici sono 15 (16,13%), l'associazione DMARDs e farmaci biologici è presente solo in 5 (5,38%) pazienti.

I pazienti che assumono tutti e tre i farmaci sono 15 (16,13%).

Tra i 111 soggetti con altre malattie reumatologiche, sono 14 i pazienti che non assumono alcuna terapia, portando il conteggio totale dei soggetti che assumono almeno un farmaco a 97.

Sono 23 (23,71%) i pazienti in trattamento con monoterapia a base di cortisone, 12 (12,37%) con DMARDs e 16 (16,50%) con farmaci biologici.

In doppia terapia con cortisone e DMARDs vi sono 22 pazienti (22,68%), mentre sono rispettivamente 17 ( 17,53%) in trattamento con cortisone e biologici e 3 (3,09%) con DMARDs e biologici.

La tripla terapia è prescritta a 4 (4,12%) pazienti.

Questa analisi evidenzia la diffusione della polifarmacoterapia in maniera trasversale a tutti e tre i sottogruppi oggetto di studio.

I dati ottenuti, importanti per la prosecuzione dell'elaborazione, evidenziano già come all'interno della popolazione in oggetto l'immunosoppressione sia più probabile rispetto ad una popolazione standard, pertanto sottolineano la necessità di attuare strategie preventive e protettive per i pazienti.

	CAMPIONE 408	SSc 197	LES 100	Altro 111
<b>Pazienti in terapia</b>	84,31% (344)	78,17% (154)	93% (93)	100% (111)
<b>Corticosteroidi</b>	63,08% (217)	70,07% (77)	74% (74)	59,46% (66)
<b>DMARDs</b>	34,01% (117)	10,39% (16)	60% (60)	36,94% (41)
<b>Biologici</b>	58,14% (200)	83,67% (123)	37% (37)	36,04% (40)
<b>Doppia terapia:</b>				
- <b>Corticosteroidi + DMARDs</b>	25,34% (55)	3,25% (5)	30,11%	22,68% (22)
- <b>Corticosteroidi + biologici</b>	39,17% (85)	34,42% (53)	(28)	17,53% (17)
- <b>DMARDs + biologici</b>	3,49% (12)	2,60% (4)	16,13%	3,09% (3)
			(15)	
			5,38% (5)	
<b>Tripla terapia</b>	8,76% (19)	0%	16,13%	4,12% (4)
			(15)	

Tabella 4 - Analisi della distribuzione della terapia nella popolazione campione e nei sottogruppi

## 7.4 Analisi della copertura vaccinale

L'analisi dei tassi di vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica risulta saliente in quanto lo scopo dello studio si articola sull'elaborazione dei dati ottenuti.

Sono stati considerati sia dati riferibili alla popolazione campione, sia dati ottenuti con un approfondimento nelle varie sottopopolazioni, per valutare se vi fossero particolari differenze, rilevanti per l'intento di questo studio.

Su 408 soggetti, 237 (58,09%) hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale e/o la vaccinazione antipneumococcica e/o altre vaccinazioni.

Dato che solamente tre pazienti hanno ricevuto altre vaccinazioni e queste non sono concomitanti o simultanee alle vaccinazioni antinfluenzali e pneumococciche, al fine di garantire una migliore elaborazione dei dati, si è deciso di non includerli in questa fase di studio.

Pertanto su 408 pazienti, 234 (57,35%) hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale e/o pneumococcica, di cui:

- a 233 (57,10%) soggetti è stata somministrata la vaccinazione antinfluenzale: 194 hanno beneficiato esclusivamente di questa, mentre altri 2 hanno ricevuto un altro siero diverso dall'antipneumococcica;
- a 38 (9,31%) è stata fatta la vaccinazione antipneumococcica, di cui 37 in concomitanza con l'antinfluenzale.

L'analisi può articolarsi oltre andando a valutare il tasso tra vaccinazione e morbilità, che risulta essere buono nel caso di malattie polmonari con 95 pazienti su 124 vaccinati (55,76%).

I tassi migliori si possono osservare valutando la percentuale di pazienti vaccinati in terapia con farmaci immunosoppressori: 75,50% (ossia 151 su 200) per i soggetti in terapia con farmaci biologici e 55,76% (ossia 121 pazienti su 217) per i pazienti in terapia con corticosteroidi.

Considerando la doppia terapia, i pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione sono 109 in totale, con la popolazione di riferimento di 152 pazienti.

Più specificatamente: i pazienti trattati con corticosteroidi e DMARDs che hanno ricevuto almeno la vaccinazione antinfluenzale sono 33 (21,71% su 152 pazienti totali), mentre quelli vaccinati ed in terapia con corticosteroidi e biologici sono 67 (44,08%) e i soggetti vaccinati in doppia terapia DMARDs e biologici sono 9 (5,92%). In questa casistica rientra anche l'unico paziente che ha ricevuto la vaccinazione antipneumococcica, senza l'antinfluenzale.

Considerando i pazienti in tripla terapia, in 6 sono vaccinati almeno con l'antinfluenzale (31,58% su 19 pazienti totali).

	CAMPIONE 408	VACCINO INFLUENZA 233	VACCINO PNEUMOCOCCO 38
<b>Patologie cardiovascolari</b>	20,10% (82)	15,85% 13 su 82	0 (0,00%) su 82
<b>Patologie respiratorie</b>	30,39% (124)	76,61% 95 su 124	14,51% 18 su 124
<b>Patologie renali</b>	43,62% (178)	48,88% 87 su 178	4,49% 8 su 178
<b>Terapia con corticosteroidi</b>	53,19% (217)	55,76% 121 su 217	10,60% 23 su 217
<b>Terapia con DMARDs</b>	28,68% (117)	53,85% 63 su 117	19,66% 23 su 117
<b>Terapia con farmaci biologici</b>	49,02% (200)	75,50% 151 su 200	2,50% 5 su 200
<b>Doppia terapia:</b>	37,25% (152)	46,78% (109)	34,21% (13)
- C + DMARDs	25,34% (55)	21,71% (33)	31,58%(12)
- C + biologici	39,17% (85)	44,08% (67)	0% (0)
- DMARDs + biologici	3,49% (12)	5,92% (9)	5,26% (1)
<b>Tripla terapia</b>	8,76% (19)	31,58% (6)	10,53% (2)

Tabella 5 - Analisi del tasso vaccinale in rapporto alle caratteristiche cliniche e terapeutiche della popolazione in studio

Andando ad analizzare il subset dei 197 pazienti con SSc, risultano essere stati vaccinati con l'antinfluenzale 147 soggetti (74,62%) e 8 (4,75%), oltre al precedente, hanno ricevuto anche il vaccino antipneumococcico.



Il tasso di vaccinazione antinfluenzale è buono e supera quello della popolazione campione di molto, mentre risulta scarso quello dell'antipneumococcica, somministrata a pazienti con età media di circa 72 anni.

Osservando le percentuali relative alla vaccinazioni antipneumococcica si può valutare una forte associazione con l'età over 65 anni e le comorbilità polmonari (entrambe già indicazioni a parte per la vaccinazione in oggetto).

Di seguito è illustrata un'analisi dei tassi di vaccinazione della popolazione dei pazienti sclerodermici in relazione alle variabili demografiche.

<b>SCLEROSI SISTEMICA</b>	<b>CAMPIONE SSc</b>	<b>VACCINO INFLUENZA</b>	<b>VACCINO PNEUMOCOCCO</b>
	<b>197</b>	<b>147</b>	<b>8</b>
<b>Età</b>	63,4	65,77	72
<b>Sesso femminile</b>	82,74% (163)	80,95% (119)	75% (6)
<b>Over 65</b>	50,25% (99)	39,06% (91)	87,5% (7)
<b>Comorbilità renali</b>	37,06% (73)	38,76 % (57)	12,5% (1)
<b>Comorbilità polmonari</b>	40,60% (80)	46,26%(68)	75% (6)
<b>Terapia con corticosteroidi</b>	39,09% (77)	26,18% (61)	12,5% (1)
<b>Terapia con DMARDs</b>	8,12% (16)	10,20% (15)	62,5% (5)
<b>Terapia con farmaci biologici</b>	62,44% (123)	80,27% (118)	12,5% (1)

Tabella 6 - Analisi dei tassi di vaccinazione in relazione alla sottopopolazione dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica

Considerando la popolazione di pazienti affetti da LES (100), il tasso di vaccinazione è nettamente inferiore a quello del campione, sia per il vaccino antinfluenzale con 28 pazienti (28%) che per quello antipneumococcico con 7 pazienti (7%), tutti in co-somministrazione con quello precedente.

Le motivazioni di un tasso di vaccinazione così inferiore sono da ricercarsi probabilmente sia nell'età media minore rispetto al campione, considerando che i soggetti over 65 sono 13 (13%) sia nella mancanza di altre condizioni che potrebbero costituire già di per sé un'indicazione al vaccino.

È altresì vero che un tasso di vaccinazione maggiore è presente nei pazienti con malattia renale: 75% per il vaccino antinfluenzale e 57,14% per quello antipneumococcico.

Oltre a questo è evidente come un fattore determinante sia la terapia: i pazienti che hanno ricevuto la doppia vaccinazione assumono almeno due farmaci.

Di seguito viene riportata un'ulteriore analisi dei dati epidemiologici demografici in correlazione ai tassi vaccinali.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	CAMPIONE LES 100	VACCINO INFLUENZA 28	VACCINO PNEUMOCOCCO 7
<b>Età</b>	47,29	48,55	54,57
<b>Sesso femminile</b>	81% (81)	78,57% (22)	85,71% (6)
<b>Over 65</b>	13% (13)	21,42% (6)	28,57% (2)
<b>Comorbilità renali</b>	61% (61)	39,29% (11)	14,28 % (1)
<b>Comorbilità polmonari</b>	6% (6)	17,86% (5)	14,28 % (1)
<b>Terapia con corticosteroidi</b>	74% (74)	78,57% (22)	85,71% (6)
<b>Terapia con DMARDs</b>	60% (60)	75% (21)	85,71% (6)
<b>Terapia con farmaci biologici</b>	37% (37)	42,86% (12)	14,28 % (1)

Tabella 7 - Analisi dei tassi di vaccinazione in relazione alla sottopopolazione dei pazienti affetti da LES

Infine, analizzando l'ultimo sottogruppo di 111 pazienti con altre malattie reumatologiche autoimmuni si può osservare che i soggetti cui è stato somministrato il vaccino antinfluenzale sono 58 (52,25%), mentre quelli vaccinati con l'antipneumococcica sono 23 (21,72%).

L'età media è coerente con quella delle altre popolazioni: quindi superiore alla media per entrambe.

Rivolgendo la propria attenzione al vaccino antinfluenzale, il tasso è maggiore nei pazienti che fanno terapia cortisonica ed è buono nei pazienti over 65 anni.

La somministrazione del vaccino antipneumococcico è in linea con le altre popolazioni: più frequente nei soggetti over 65 anni ed in terapia con corticosteroidi.

ALTRE REUMATOLOGICHE AUTOIMMUNI	PATOLOGIE CAMPIONE	VACCINO INFLUENZA	VACCINO PNEUMOCOCCO
	111	58	23
<b>Età</b>	56,34	61,17	66,57
<b>Sesso femminile</b>	70,27% (78)	70,69% (41)	69,57%(16)
<b>Over 65</b>	32,43%(36)	50% (29)	69,57% (16)
<b>Comorbilità renali</b>	39,64% (44)	32,76% (19)	26,09% (6)
<b>Comorbilità polmonari</b>	34,23% (38)	37,93% (22)	47,83% (11)
<b>Terapia con corticosteroidi</b>	59,46% (66)	65,52% (38)	69,57%(16)
<b>Terapia con DMARDs</b>	45,95% (51)	46,55% (27)	52,17% (12)
<b>Terapia con farmaci biologici</b>	35,14% (39)	37,93%(22)	13,04% (3)

*Tabella 8 - Analisi dei tassi di vaccinazione nella sottopopolazione dei pazienti affetti da altre patologie reumatologiche*

Un'osservazione generale dei dati appena analizzati, consente di valutare come vi siano alcuni fattori di popolazione correlati ad un alto tasso di vaccinazione.

Alcuni, come detto in precedenza, sono già indicazione vaccinale come, ad esempio, l'età maggiore di 65 anni: su 148 pazienti, ben 126 hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale, mentre 25 hanno ricevuto quella pneumococcica.

Considerando che i pazienti che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale nella popolazione campione sono 233, si può dire che il 54% di questi siano over 65 e, soprattutto, che il rapporto sia di 1,8:1.

Andando a valutare la vaccinazione antipneumococcica, il rapporto scende a 1,5:1 e la percentuale a 65, 79%.

Valutando le comorbilità, spiccano per dati e percentuali le malattie polmonari: i tassi sono 77% (95 pazienti) per l'antinfluenzale e 14% (18 casi) per l'antipneumococcica. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, i tassi sono decisamente più bassi nei pazienti affetti da malattia cardiovascolare: solo il 16% (quindi 13 pazienti su 82) ha aderito alla vaccinazione antinfluenzale, mentre nessuno ha ricevuto il vaccino antipneumococcico.

Su 344 pazienti che assumono terapia, ben 171 (49,71%) vengono trattati con almeno due farmaci immunosoppressori. Di questi 115 hanno ricevuto la vaccinazione antinfluenzale e 15 la vaccinazione antipneumococcica (più specificatamente solo un paziente ha ricevuto come unica vaccinazione quest'ultima, gli altri hanno fatto anche l'antinfluenzale).

## 7.5 Analisi delle reazioni avverse

Con il termine di reazione avversa si identifica un tipo di reazione nocivo e non intenzionale ad un farmaco o sostanza o molecola normalmente impiegata (ad esempio a scopo diagnostico, terapeutico o preventivo).

Ciò che consente di definire una manifestazione patologica come reazione avversa ad un farmaco o ad un vaccino è la correlazione, se non confermata, quantomeno sospettata tra l'evento e l'assunzione o somministrazione dello stesso.

L'esistenza di questa correlazione deve essere successivamente approfondita ed indagata andando a valutare, ad esempio, la relazione temporale e la possibilità che vi siano altre cause, sempre contestualizzando i dati clinici con le precedenti evidenze a disposizione.

Le reazioni avverse si classificano in base alla frequenza degli eventi in:

- molto comune:  $>1/10$  pazienti, ossia  $>10\%$ ;
- comune: compreso tra  $1/10$  e  $1/100$  pazienti, ossia compreso tra  $1\%$  e il  $10\%$ ;
- non comune: compreso tra  $1/100$  e  $1/1000$  pazienti, ossia compreso tra lo  $0,1\%$  e  $1\%$ ;
- raro: compreso tra  $1/1000$  e  $1/10000$  pazienti, ossia compreso tra lo  $0,01\%$  e lo  $0,1\%$ ;
- molto raro: inferiore a  $1/10000$ , ossia  $<0,01\%$ ;

È stata condotta un'analisi dei tassi di reazioni avverse comuni nei pazienti:

innanzitutto è opportuno osservare come in totale su 237 soggetti vaccinati, solo 19 (8,02%) abbia manifestato delle problematiche considerabili lievi o moderate.

Inoltre, su 194 soggetti vaccinati esclusivamente con l'antinfluenzale, solo 13 (6,70%) hanno manifestato reazioni avverse, con un'incidenza lievemente diversa tra un sottogruppo e l'altro: 5 pazienti affetti da SSc, 3 da LES e 5 da altre patologie reumatologiche autoimmuni.

Da quanto si può osservare le reazioni comuni sono più frequenti nei soggetti con patologia cardiaca, in terapia con DMARDs o corticosteroidi.

La correlazione è da dimostrare con tecniche di calcolo avanzate, come la regressione logistica binomiale e l'OR ratio.

	VACCINO INFLUENZA 13	ENTRAMBI 6	TOTALE 19
<b>Età</b>	65,83	63,33	65
<b>Sesso femminile</b>	76,92 % (10)	100% (6)	84,21% (16)
<b>Over 65</b>	76,92% (10)	50% (3)	68,42% (13)
<b>Comorbilità renali</b>	15,38 (2)	0% (0)	10,53% (2)
<b>Comorbilità polmonari</b>	38,46% (5)	50% (3)	42,11% (8)
<b>Malattia cardiaca</b>	69,23% (9)	50% (3)	63,16% (12)
<b>Diabete mellito</b>	23,08% (3)	16,67% (1)	21,05% (4)
<b>Coinvolgimento esofageo</b>	38,46% (5)	33,33 % (2)	36,84% (7)
<b>Ipertensione polmonare</b>	7,69% (1)	33,33% (2)	15,79% (3)
<b>Anamnesi per neoplasia</b>	23,08% (3)	16,67% (1)	21,05% (4)
<b>Terapia con corticosteroidi</b>	61,54% (8)	33,33% (2)	52,63% (10)
<b>Terapia con DMARDs</b>	53,85% (7)	66,67 (4)	57,89% (11)
<b>Terapia con farmaci biologici</b>	30,77% (4)	33,33% (2)	31,58% (6)

*Tabella 9 - Analisi e studio dei tassi di incidenza di reazioni avverse nella popolazione in studio*

## 7.6 Eventi infettivi nella popolazione

Nella popolazione in studio composta da 408 soggetti si sono verificati 15 (3,68%) eventi infettivi, di cui 7 nella popolazione di soggetti non vaccinati e 9 nella popolazione di soggetti vaccinati (tutti per influenza e 7 anche per lo pneumococco).

Al fine di comprendere al meglio questi eventi è stato ritenuto utile analizzare i tassi di distribuzione secondo diverse caratteristiche.

Ciò che è risultato evidente è che nessun paziente affetto da SSc abbia avuto eventi infettivi, mentre 7 pazienti affetti da LES e 9 da altre patologie reumatologiche si.

Di questi, 3 pazienti con LES e 6 con altre malattie hanno ricevuto la vaccinazione sia antinfluenzale che antipneumococcica (ad eccezione di un membro per entrambi i gruppi, che ha ricevuto solo l'antinfluenzale) mentre risultano non vaccinati 4 pazienti con LES e 3 con altre malattie reumatologiche autoimmuni.

Un altro dato evidente è che la popolazione di soggetti non vaccinati presenta un'età media inferiore a quella vaccinata, come è minore anche il tasso di comorbidità.

Risulta invece maggiore il tasso di eventi infettivi nella popolazione non vaccinata ed in terapia con farmaci corticosteroidi e/o biologici.

Considerando la terapia, si può osservare come su 6 pazienti in doppia terapia ne siano stati vaccinati 3 con entrambi i preparati e 1 con solo l'antinfluenzale, mentre 2 non hanno ricevuto vaccinazioni.

	Vaccinati 9	Non vaccinati 7	Totale 16
<b>Età</b>	57,11	52,28	55
<b>Sesso femminile</b>	77,78% (7)	71,43% (5)	75% (12)
<b>Over 65</b>	44,44% (4)	28,57% (2)	37,5% (6)
<b>Comorbidità renali</b>	33,33% (3)	28,57% (2)	31,25% (5)
<b>Comorbidità polmonari</b>	44,44% (4)	14,29% (1)	31,25% (5)
<b>Malattia cardiaca</b>	0% (0)	28,57% (2)	12,5% (2)
<b>Terapia con corticosteroidi</b>	66,67% (6)	85,71% (6)	75% (12)
<b>Terapia con DMARDs</b>	55,56% (5)	42,86% (3)	50% (8)
<b>Terapia con farmaci biologici</b>	11,11% (1)	28,57% (2)	18,75% (3)

*Tabella 10 - Analisi e confronto degli eventi infettivi tra la popolazione dei soggetti vaccinati e non vaccinati*

Alla luce di questi dati, è possibile affermare come la presenza di più comorbilità aumenti il tasso di vaccinazione, come anche la terapia, soprattutto se con più farmaci, sia un forte elemento che spinga alla vaccinazione.

## 7.7 Odds Ratio

Per andare ad identificare eventuali correlazioni tra i dati epidemiologici, demografici, clinici, terapeutici e vaccinali, il dato statistico che è stato utilizzato è l'*Odds Ratio*. (37)

Questo dato si calcola facendo il rapporto tra gli *odds* dei soggetti considerati come “esposti” e gli *odds* dei soggetti “non esposti”.

$$OR = \frac{\text{odds di esposizione nei casi}}{\text{odds di esposizione nei controlli}}$$

L'odds ratio può avere diversi risultati:

- OR=1 : l'esposizione non influisce sull'esito;
- OR>1 : l'esposizione è associata ad una maggior probabilità di rischio;
- OR<1 : l'esposizione risulta essere un fattore protettivo e riduce la probabilità dell'esito.

L'OR non è però l'unico parametro da tenere in considerazione: per una maggior precisione bisogna utilizzare anche l'intervallo di confidenza (CI) 95%.

In questo caso i CI possono essere molto ampi e denotare una scarsa accuratezza dell'OR, oppure molto piccoli, dando un peso maggiore al risultato dell'OR.

La regressione logistica binomiale consente di correlare l'OR al CI e alla significatività del risultato, che viene indicata con il *p value*, assumendo come dato significativo  $p < 0,05$ .

Lo studio ha l'obiettivo di analizzare un'eventuale correlazione tra le condizioni patologiche sia della popolazione campione che dei vari sottogruppi e la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica.

Analizzando la popolazione campione, quello che si può evincere è una significativa correlazione tra l'età over 65 anni e il tasso di vaccinazione di entrambe, in quanto l'OR è 33,810, l'aOR è 5,408 in un 95%IC esteso da 3,062 e 9,554 con  $p < 0,001$  per il vaccino antinfluenzale e l'OR è 16,129, l'aOR è 6,146, il 95%IC è 2,534 - 14,909 e  $p < 0,001$  per il vaccino antipneumococcico.

Questa è una condizione trasversale alla popolazione, comune a tutti i sottogruppi.

Oltre all'età, per entrambi i vaccini un'altra correlazione significativa è con la malattia polmonare: l'OR è 18,093, l'aOR è 3,411 in un 95%IC tra 1,938 e 6,004 con una  $p < 0,001$  per il vaccino antinfluenzale, mentre l'OR è 6,113, l'aOR è 3,036 e 95% IC 1,259 - 7,324 con  $p = 0,013$  per il vaccino antipneumococcico.

Questi due dati sono in linea con quanto già affermato, ovvero che di per sé queste due condizioni sono indicazione alla vaccinazione.

Approfondendo l'analisi dei dati ottenuti dalla correlazione tra vaccinazione antinfluenzale e le varie popolazioni, risulta interessante l'OR pari a 10,08 della malattia renale, l'aOR è di 0,376 in un 95% IC tra 0,205 e 0,688 e una  $p = 0,001$  nella popolazione campione.

Si può affermare che questo dato sia particolarmente rilevante nelle sottopopolazioni di LES ( $p = 0,004$ ) e altre patologie reumatologiche ( $p = 0,043$ ), mentre non risulti statisticamente significativo per la popolazione della SSc.

Un altro parametro che non presenta una forte correlazione come i precedenti, ma si può ritenere degno di nota è la terapia con farmaci cortisonici: l'OR è 4,987, l'aOR è 2,004 in un 95% IC: 1,089 - 3,690 con  $p = 0,026$  nella popolazione campione.

Mentre nella sottopopolazione dei pazienti con SSc e altre patologie reumatologiche la  $p$  non risulta statisticamente significativa, per la popolazione dei pazienti affetti da LES questa si dimostra buona per una correlazione:  $p = 0,011$ .

Infine, anche la terapia con farmaci biologici può essere considerata rilevante: l'OR è 46,972, l'aOR è 6,188 in un 95%IC pari a 3,674 - 10,421 e  $p < 0,001$ .

In questo caso la correlazione più forte (e anche l'unica ritenuta significativa) è nella sottopopolazione dei pazienti affetti da SSc: l'OR è 47,427, l'aOR è 88,912 in un 95% IC pari a 24,791 - 318,885 con una  $p < 0,001$ .



	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
<b>Sesso maschile</b>	0,077	1,088	0,599 - 1,974	0,782
<b>Età &gt;65</b>	33,810	5,408	3,062 - 9,554	<0,001
<b>Pat. neoplastica</b>	0,984	1,922	0,529 - 6,986	0,321
<b>Pat. polmonare</b>	18,093	3,411	1,938 - 6,004	<0,001
<b>IpT polmonare</b>	0,248	0,611	0,088 - 4,256	0,619
<b>Pat, esofagea</b>	1,083	1,636	0,647 - 4,135	0,298
<b>Diabete mellito</b>	0,460	0,818	0,457 - 1,463	0,498
<b>Pat, cardiov,</b>	0,534	1,274	0,665 - 2,438	0,465
<b>Pat. renale</b>	10,08	0,376	0,205 - 0,688	0,001
<b>Tp. CS</b>	4,987	2,004	1,089 - 3,690	0,026
<b>Tp. DMARDs</b>	1,980	1,496	0,854 - 2,623	0,159
<b>Tp. biologici</b>	46,972	6,188	3,674 - 10,421	<0,001

*Tabella 11 - Analisi statistica e OR della popolazione in studio per il vaccino antinfluenzale*

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
<b>Sesso maschile</b>	0,213	0,681	0,133 - 3,481	0,645
<b>Età &gt;65</b>	0,005	1,045	0,302 - 3,617	0,944
<b>Pat. neoplastica</b>	0,541	2,927	0,167 - 51,229	0,462
<b>Pat. polmonare</b>	2,818	2,711	0,846 - 8,689	0,093
<b>IpT polmonare</b>	0,314	2,808	0,076 - 104,231	0,576
<b>Pat, esofagea</b>	3,469	11,413	0,880 - 147,953	0,063
<b>Diabete mellito</b>	0,009	0,941	0,273 - 3,242	0,924
<b>Pat, cardiov,</b>	0,248	1,491	0,310 - 7,179	0,618
<b>Pat. renale</b>	0,068	1,427	0,098 - 20,735	0,795
<b>Tp. CS</b>	0,046	0,747	0,052 - 10,723	0,830
<b>Tp. DMARDs</b>	6,500	29,022	2,179 - 386,529	0,011
<b>Tp. biologici</b>	47,427	88,912	24,791 - 318,885	<0,001

*Tabella 12 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione dei pazienti con SSc per il vaccino antinfluenzale*

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
<b>Sesso maschile</b>	3,931	4,606	1,018 - 20,844	0,047
<b>Età &gt;65</b>	3,553	4,737	0,940 - 23,875	0,059
<b>Pat. neoplastica</b>	0,016	0,826	0,041 - 16,510	0,901
<b>Pat. polmonare</b>	9,279	93,535	5,044 - 1734,398	0,002
<b>IpT polmonare</b>	<0,001	<0,001	<0,001 -	1,000
<b>Pat, esofagea</b>	0,005	0,911	0,074 - 11,247	0,942
<b>Diabete mellito</b>	6,170	0,082	0,011 - 0,589	0,013
<b>Pat, cardiov,</b>	0,634	0,562	0,136 - 2,321	0,426
<b>Pat. renale</b>	8,484	0,099	0,021 - 0,470	0,004
<b>Tp. CS</b>	6,469	8,608	1,639 - 45,218	0,011
<b>Tp. DMARDs</b>	2,363	2,712	0,760 - 9,675	0,124
<b>Tp. biologici</b>	0,853	1,777	0,525 - 6,017	0,356

Tabella 13 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione dei pazienti con LES per il vaccino antinfluenzale

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
<b>Sesso maschile</b>	0,019	1,076	0,381 - 3,034	0,891
<b>Età &gt;65</b>	10,163	6,453	2,051 - 20,306	0,001
<b>Pat. neoplastica</b>	1,435	5,438	0,341 - 86,840	0,231
<b>Pat. polmonare</b>	1,995	2,015	0,762 - 5,327	0,158
<b>IpT polmonare</b>	<0,001	132733349,29 8	<0,001 - .	0,999
<b>Pat, esofagea</b>	0,744	2,185	0,370 - 12,917	0,389
<b>Diabete mellito</b>	1,216	2,018	0,580 - 7,024	0,270
<b>Pat, cardiov,</b>	1,398	2,086	0,616 - 7,060	0,237
<b>Pat. renale</b>	4,094	0,346	0,124 - 0,967	0,043
<b>Tp. CS</b>	1,668	1,907	0,716 - 5,077	0,197
<b>Tp. DMARDs</b>	3,751	2,813	0,988 - 8,011	0,053
<b>Tp. biologici</b>	2,419	2,417	0,795 - 7,351	0,120

Tabella 14 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione dei pazienti con altre patologie reumatologiche per il vaccino antinfluenzale

Valutando i risultati ottenuti dalla correlazione dei dati con i tassi di vaccinazione antipneumococcica, si conferma - come già detto in precedenza, che l'età risulti fortemente correlata alla vaccinazione.

Altri parametri interessanti sono i dati della terapia con DMARDs, che presenta un OR= 7,104, un aOR= 3,271 in un 95%IC di 1,368 - 7,819 con una p=0,008.

La correlazione si dimostra pienamente nella sottopopolazione della SSc, con OR=5,159, aOR= 20,752 in un 95%IC pari a 1,516 - 284,156 e una p=0,023.

Anche la terapia con farmaci biologici può essere considerata statisticamente significativa: OR= 11,311, aOR= 0,147 in un 95%IC di 0,048 - 0,450 con p=0,001.

Questo viene confermato nella sottopopolazione dei soggetti affetti da altre patologie reumatologiche in quanto OR=4,732, aOR= 0,152, 95%IC=0,028 - 0,830 e p=0,030.

	<b>Raw OR</b>	<b>Adjusted OR</b>	<b>95% C.I. per aOR</b>	<b>Sign. (p)</b>
<b>Sesso maschile</b>	0,363	1,345	0,513 - 3,528	0,547
<b>Età &gt;65</b>	16,129	6,146	2,534 - 14,909	<0,001
<b>Pat. neoplastica</b>	0,933	1,983	0,494 - 7,951	0,334
<b>Pat. polmonare</b>	6,113	3,036	1,259 - 7,324	0,013
<b>IpT polmonare</b>	1,500	3,156	0,502 - 19,861	0,221
<b>Pat, esofagea</b>	3,202	0,186	0,029 - 1,174	0,074
<b>Diabete mellito</b>	3,440	0,305	0,087 - 1,070	0,064
<b>Pat, cardiov,</b>	0,002	1,022	0,399 - 2,617	0,963
<b>Pat. renale</b>	3,383	0,385	0,140 - 1,065	0,066
<b>Tp. CS</b>	2,317	1,983	0,821 - 4,787	0,128
<b>Tp. DMARDs</b>	7,104	3,271	1,368 - 7,819	0,008
<b>Tp. biologici</b>	11,311	0,147	0,048 - 0,450	0,001

*Tabella 15 - Analisi statistica e OR della popolazione in studio per il vaccino antipneumococcico*

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
<b>Sesso maschile</b>	0,249	2,172	0,103 - 45,779	0,618
<b>Età &gt;65</b>	0,958	3,838	0,260 - 56,709	0,328
<b>Pat. neoplastica</b>	0,347	2,846	0,088 - 92,123	0,556
<b>Pat. polmonare</b>	0,036	1,322	0,073 - 23,961	0,850
<b>IpT polmonare</b>	2,447	20,536	0,466 - 905,946	0,118
<b>Pat. esofagea</b>	0,360	2,670	0,108 - 66,115	0,549
<b>Diabete mellito</b>	0,007	1,153	0,044 - 30,203	0,932
<b>Pat, cardiov,</b>	0,004	1,087	0,076 - 15,486	0,951
<b>Pat. renale</b>	0,583	3,855	0,121 - 122,924	0,445
<b>Tp. CS</b>	3,149	0,043	0,001 - 1,389	0,076
<b>Tp. DMARDs</b>	5,159	20,752	1,516 - 284,156	0,023
<b>Tp. biologici</b>	1,224	0,228	0,017 - 3,130	0,269

Tabella 16 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione di pazienti affetti da SSc per il vaccino antipneumococcico

	Raw OR	Adjusted OR	95% C.I. per aOR	Sign. (p)
<b>Sesso maschile</b>	0,253	2,494	0,071 - 87,668	0,615
<b>Età &gt;65</b>	1,007	6,296	0,173 - 228,888	0,316
<b>Pat. neoplastica</b>	<0,001	<0,001	<0,001 -	0,999
<b>Pat. polmonare</b>	<0,001	415504140,19 3	<0,001 -	0,995
<b>IpT polmonare</b>	<0,001	<0,001	<0,001 -	1,000
<b>Pat. esofagea</b>	<0,001	<0,001	<0,001 -	0,999
<b>Diabete mellito</b>	<0,001	<0,001	<0,001 -	0,996
<b>Pat, cardiov,</b>	<0,001	<0,001	<0,001 -	0,995
<b>Pat. renale</b>	3,936	0,065	0,004 - ,968	0,047
<b>Tp. CS</b>	1,842	6,544	0,434 - 98,629	0,175
<b>Tp. DMARDs</b>	<0,001	23277931,652	<0,001 -	0,996
<b>Tp. biologici</b>	0,576	0,340	0,021 - 5,515	0,448

Tabella 17 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione di pazienti affetti da LES per il vaccino antipneumococcico

	<b>Raw OR</b>	<b>Adjusted OR</b>	<b>95% C.I. per aOR</b>	<b>Sign. (p)</b>
<b>Sesso maschile</b>	0,623	1,721	0,447 - 6,622	0,430
<b>Età &gt;65</b>	9,740	9,955	2,351 - 42,155	0,002
<b>Pat. neoplastica</b>	0,781	2,676	0,302 - 23,746	0,377
<b>Pat. polmonare</b>	4,853	4,685	1,186 - 18,511	0,028
<b>IpT polmonare</b>	0,101	1,772	0,052 - 60,859	0,751
<b>Pat, esofagea</b>	<0,001	<0,001	<0,001 -	0,999
<b>Diabete mellito</b>	0,446	0,559	0,102 - 3,079	0,504
<b>Pat, cardiov,</b>	0,424	1,589	0,394 - 6,405	0,515
<b>Pat. renale</b>	0,793	0,524	0,126 - 2,174	0,373
<b>Tp. CS</b>	0,027	1,113	0,307 - 4,042	0,870
<b>Tp. DMARDs</b>	0,315	1,423	0,415 - 4,875	0,574
<b>Tp. biologici</b>	4,732	0,152	0,028 - 0,830	0,030

*Tabella 18 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione di pazienti affetti da altre patologie reumatologiche per il vaccino antipneumococcico*

## Capitolo 8: Discussione

I pazienti affetti da malattie reumatologiche autoimmuni sono soggetti da considerarsi, nella maggior parte dei casi, fragili, per via dell'età avanzata, delle comorbilità sia correlate alla malattia che non, e lo stato di immunosoppressione, in parte dovuta ai meccanismi fisiopatologici della malattia stessa ed in parte dovuta alle terapie prescritte per modificare il decorso della malattia.

Considerate le caratteristiche intrinseche del soggetto, l'andamento progressivamente ingravescente e cronico della patologia e l'entità della terapia, è ragionevole affermare che i pazienti con malattie reumatologiche autoimmuni abbiano un rischio maggiore di sviluppare forme gravi di infezione sia da virus dell'influenza che da *Streptococcus Pneumoniae*, con una maggior morbilità, mortalità ed un outcome peggiore rispetto ad una popolazione sana.

Dall'osservazione dei dati nel corso degli anni e dallo studio delle linee guida, è nato questo studio con lo scopo di analizzare e correlare l'efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica ai dati demografici, epidemiologici, clinici e terapeutici raccolti.

Lo scopo dello studio è di valutare l'aderenza all'offerta vaccinale tra i pazienti affetti da patologie reumatologiche autoimmuni, analizzando sicurezza ed efficacia delle vaccinazioni antiinfluenzale ed antipneumococcica nella popolazione in studio.

La popolazione campione presenta molte caratteristiche che ricalcano l'epidemiologia generale (più soggetti di sesso femminile, una buona percentuale di soggetti over 65 anni e un diffuso interessamento d'organo).

Dopo aver svolto un'analisi generale, il campione è stato suddiviso in tre sottogruppi in base alle forme di patologia più rappresentate: Sclerosi Sistemica, Lupus Eritematoso Sistemico e infine altre patologie reumatologiche autoimmuni (come ad esempio la Sarcoidosi, la Granulomatosi di Wegener e la Sindrome di Sjögren).

Le comorbilità prese in considerazione sono in linea con le caratteristiche cliniche delle malattie reumatologiche autoimmuni: malattia polmonare, ipertensione arteriosa polmonare e coinvolgimento esofageo per la Sclerosi Sistemica, coinvolgimento renale e cardiaco per il LES e anamnesi per neoplasia e diabete mellito in tutta la popolazione.

L'analisi dei tassi di vaccinazione ha evidenziato una netta discrepanza sia tra i due preparati (233 vaccinazioni antinfluenzali e 38 antipneumococciche) sia tra le popolazioni.

Per quanto concerne la prima grande differenza si può osservare che il 57,10% della popolazione totale è stata vaccinata per l'influenza contro il 9,31% che ha ricevuto l'antipneumococcico.

È importante considerare le differenze di popolazione: su 233 pazienti vaccinati con il vaccino antinfluenzale il 63% è affetto da SSc (147 soggetti su 197 in totale), il 24,89% presenta altre malattie reumatologiche autoimmuni (58 soggetti su 111) e solo il 12,02% è affetto da LES (28 pazienti su 100).

Per giustificare questa differenza si può ipotizzare che un tasso così variabile sia legato in primis all'età dei pazienti (il LES ha un'età media di 47,29 anni mentre la SSc di 63,4) che porta i pazienti più anziani ad essere vaccinati se non per la patologia quantomeno per età (si ricorda che l'età > 65 anni è già indicazione alla vaccinazione). Inoltre, la malattia polmonare può essere un fattore che spinge sia il paziente a vaccinarsi che il medico curante a raccomandare la vaccinazione, poiché si vuole prevenire l'eventualità di una malattia invasiva su un substrato già compromesso.

La differenza non è così forte per la vaccinazione pneumococcica: su 38 pazienti totali vaccinati, 8 sono affetti da SSc, 7 hanno il LES e 23 sono affetti da altre malattie reumatologiche autoimmuni. L'età media è maggiore rispetto a quella dell'antinfluenzale e le comorbidity polmonari sono più diffuse: su 38 pazienti 37 presentano affezioni polmonari.

Oltre alle comorbidity polmonari, che rappresentano la condizione morbosa più frequente tra i soggetti vaccinati, si può osservare un buon tasso anche nei pazienti affetti da malattia renale (48,88%), dando un peso importante a questa comorbidity.

A questo proposito, si ricorda che nella popolazione dei pazienti con SSc il rapporto tra malattia renale e malattia polmonare è di 1:2, quindi il 50% di pazienti con affezioni renali ha anche una compromissione dell'apparato respiratorio, il che potrebbe aver favorito una maggior vaccinazione dei soggetti.

Un altro risultato significativo è stato ottenuto mediante la correlazione tra le vaccinazioni e la terapia immunosoppressiva: su 152 soggetti in doppia terapia, ben 109 pazienti sono stati vaccinati almeno per l'antinfluenzale.

Questo è molto importante perché denota un'attenzione particolare al soggetto, con un sospetto di immunosoppressione che cresce con l'aumentare del numero di farmaci che il soggetto assume.

Ricapitolando, si può affermare che le caratteristiche che più spingono alla vaccinazione sono l'età over 65 anni, lo stato di malattia polmonare e l'assunzione di uno o più farmaci immunosoppressori.

In conclusione, sarebbe auspicabile la stesura di linee guida che approfondiscano i parametri precedentemente citati e ne includano di nuovi, al fine di ampliare il bacino della popolazione candidabile alla vaccinazione ed ottenere una copertura adeguata, per cercare di migliorare l'outcome, la qualità e la durata della vita di questi soggetti, riducendone la morbilità, la mortalità e l'ospedalizzazione in caso di infezioni considerate comunitarie e poco invasive nella popolazione sana.



## Bibliografia

1. **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, Tri.** *UNIREUMA - REUMATOLOGIA* .
2. **Kasper, Dennis, et al.** *Harrison, Principi di Medicina Interna*. Milano : Casa Editrice Ambrosiana, 2017. ISBN 978-88-08-18538-9..
3. **BJ, Fessler.** Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002.
4. **Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al.** Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010.
5. **Lorenz HM, Kneitz C.** Infektionen. *Z Rheumatol*. 2019.
6. **Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020.
7. **van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, de Vries RD.** Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol.* . 2015.
8. **ISS.** Epicentro ISS - Influenza. *Epicentro.ISS.it*. [Online] <https://www.epicentro.iss.it/influenza/influenza>.
9. **Smorodintseff AA, Tushinsky MD, Drobyshvskaya AI, Korovin AA, Osetroff AI.** Investigation on volunteers infected with the influenza virus. *Am J med Sciences*. 1942.
10. **Francis T, Salk JE, Pearson HE, Brown PN.** Protective effect of vaccination against induced influenza A. *J Clin Invest*. 1945.
11. **Salk JE, Pearson HE, Brown PN, Francis T.** Protective effect of vaccination against induced influenza B. *J Clin Invest*. 1945.
12. **Cockburn WC, Delon PJ, Ferreira W.** Origin and progress of the 1968-69 Hong Kong influenza epidemic. *Bull World Health Organ.* . 1969.
13. **C, Gerdil.** The annual production cycle for influenza vaccine. *Vaccine*. 2003.
14. **Lee BY, Bartsch SM, Willig AM.** The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine. . *Vaccine*. 2012.

15. **ISS, Epicentro.** InfluenzaNet. [Online]
16. **Salute, Ministero della.** Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2020-2021. 2020.
17. **Moroni, Antinori, Vullo et al.** *Manuale di Malattie Infettive*. Milano : Edra, 2017. 9788821438728.
18. **Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B.** Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine*. 2013.
19. **Lindstrand A, Galanis I, Darenberg J, Morfeldt E, Naucler P, Blennow M, Alfvén T, Henriques-Normark B, Örtqvist Å.** Unaltered pneumococcal carriage prevalence due to expansion of non-vaccine types of low invasive potential 8years after vaccine introduction in Stockholm, Sweden. *Vaccine*. 2016.
20. **Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR.** Serotype Replacement Study Group. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. . *PLoS Med*. 2013.
21. **Entwisle C, Hill S, Pang Y, Joachim M, McIlgorm A, Colaco C, Goldblatt D, De Gorguette D'Argoeuves P, Bailey C.** Safety and immunogenicity of a novel multiple antigen pneumococcal vaccine in adults: A Phase I randomised clinical trial. *Vaccine*. 2017.
22. **Hill S, Entwisle C, Pang Y, Joachim M, McIlgorm A, Dalton K, Burbidge P, Colaco C, Brown J, Goldblatt D, Bailey C.** Immunogenicity and mechanisms of action of PnuBioVax, a multi-antigen serotype-independent prophylactic vaccine against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine*. 2018.
23. **Fedson DS, Guppy MJ.** Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccin Immunother*. 2013.
24. **Salute, Ministero della.** Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. 2017.
25. **Giovanni Gallo, Rosanna Mel e Maria Cristina Rota.** <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/ReazioniAvversePCV>.

<https://www.epicentro.iss.it>. [Online]

26. **al., Valesini et.** Vaccinazioni nelle malattie reumatologiche: sicurezza ed efficacia. [www.reumatologia.it](http://www.reumatologia.it). [Online]

27. **van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, Emery P, Geborek P, Ioannidis JP, Jayne DR, Kallenberg CG, Müller-Ladner U, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Valesini G, Wulffraat NM, Bijl M.** EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011, Vol. 70.

28. **Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al.** Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019.

29. **Setti M, Fenoglio D, Ansaldi F, Filaci G, Bacilieri S, Sticchi L, Ferrera A, Indiveri F, Ghio M.** Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine*. 2009.

30. **Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, Cherry JD, Imagawa D.** Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1978, Vol. 88.

31. **Jeffrey L Kaine, Alan J Kivitz, Charles Birbara and Allison Y Luo.** Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *The Journal of Rheumatology*. 2007, Vol. 34.

32. **van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, Blom M, Risselada AP, de Haan A, Westra J, Kallenberg CG, Bijl M.** Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis and rheumatism*. 2010, Vol. 62.

33. **Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, Rubins JB.** Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. . *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002, Vol. 34.

34. **Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, Blackwelder WC, Schiffman G, Klippel JH.**

Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *The Journal of rheumatology*. 1985, Vol. 12.

35. **Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, Kroon FP.** Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. . *Vaccine*. 2008, Vol. 26.

36. **Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kelman A.** Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 2010, Vol. 62.

37. **M., Szumilas.** Explaining odds ratios. *Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2010, Vol. 19.

## Indice delle figure

Figura 1- Criteri congiunti EULAR/ACR .....	9
Figura 2- Criteri ACR/EULAR 2010 .....	19
Figura 3 - Vaccini somministrabili .....	30
Figura 4 - Scheda vaccinale antipneumococco.....	40

## Indice delle tabelle

Tabella 1 - Analisi della distribuzione demografica ed epidemiologica della popolazione in studio .....	45
Tabella 2 - Analisi distribuzione comorbidità in patologia renale nella popolazione e sottopopolazioni.....	47
Tabella 3 - Sunto analisi delle caratteristiche cliniche di popolazione e sottopopolazione in studio .....	50
Tabella 4 - Analisi della distribuzione della terapia nella popolazione campione e nei sottogruppi .....	53

Tabella 5 - Analisi del tasso vaccinale in rapporto alle caratteristiche cliniche e terapeutiche della popolazione in studio.....	55
Tabella 6 - Analisi dei tassi di vaccinazione in relazione alla sottopopolazione dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica.....	56
Tabella 7 - Analisi dei tassi di vaccinazione in relazione alla sottopopolazione dei pazienti affetti da LES.....	57
Tabella 8 - Analisi dei tassi di vaccinazione nella sottopopolazione dei pazienti affetti da altre patologie reumatologiche.....	58
Tabella 9 - Analisi e studio dei tassi di incidenza di reazioni avverse nella popolazione in studio.....	60
Tabella 10 - Analisi e confronto degli eventi infettivi tra la popolazione dei soggetti vaccinati e non vaccinati.....	61
Tabella 11 - Analisi statistica e OR della popolazione in studio per il vaccino antinfluenzale.....	64
Tabella 12 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione dei pazienti con SSc per il vaccino antinfluenzale.....	64
Tabella 13 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione dei pazienti con LES per il vaccino antinfluenzale.....	65
Tabella 14 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione dei pazienti con altre patologie reumatologiche per il vaccino antinfluenzale.....	65
Tabella 15 - Analisi statistica e OR della popolazione in studio per il vaccino antipneumococcico.....	66
Tabella 16 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione di pazienti affetti da SSc per il vaccino antipneumococcico.....	67
Tabella 17 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione di pazienti affetti da LES per il vaccino antipneumococcico.....	67
Tabella 18 - Analisi statistica e OR della sottopopolazione di pazienti affetti da altre patologie reumatologiche per il vaccino antipneumococcico.....	68

## Indice dei grafici

Grafico 1 - Distribuzione della popolazione per fascia d'età.....	44
---	----