

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE



CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

**L'adesione alle vaccinazioni anti-pneumococco,
anti-meningococco e anti-herpes zoster nei pazienti
affetti da sclerosi sistemica in cura presso
l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova**

Relatore *Prof. Giuseppe Murdaca*

Correlatori *Prof. Andrea Orsi, Dott.ssa Erica Baldoni*

Candidata
Camilla Erbetto

Anno accademico 2021-2022

ABSTRACT

La sclerosi sistemica è una rara malattia autoimmune caratterizzata da un'eccessiva produzione di collagene che causa l'instaurarsi di un processo fibrotico diffuso, in particolare a livello cutaneo, gastrointestinale, cardiaco, polmonare e renale. L'importante danno tissutale che ne consegue, unitamente alle terapie immunosoppressive cui i pazienti sono sottoposti, aumenta notevolmente la vulnerabilità ad eventi infettivi; i quali, vista la condizione di fragilità di tali soggetti, possono assumere un decorso più severo e un maggior rischio di sequele e mortalità rispetto agli individui sani. Prevenirne l'insorgenza attraverso la somministrazione di vaccini inattivati rappresenta, pertanto, un elemento importante nel percorso di cura dei pazienti affetti da questa patologia. In questo studio è stata analizzata l'adesione alle vaccinazioni anti-pneumococco, anti-meningococco e anti-Herpes Zoster in una coorte di 81 soggetti con sclerosi sistemica afferenti alla Clinica Immunologica del Policlinico San Martino di Genova. L'analisi ha riguardato la correlazione di caratteristiche demografiche, quali età e sesso, con l'adesione (almeno una dose) e con il completamento del ciclo vaccinale. L'adesione alla vaccinazione anti-pneumococco si è rivelata superiore rispetto alle altre due. Il vaccino anti-Herpes Zoster è risultato quello cui i pazienti si sono sottoposti meno frequentemente. Il 94% dei vaccinati per meningococco ha aderito anche alla vaccinazione contro lo pneumococco ($p=0.008$); inoltre, è emersa una associazione positiva tra il completamento del ciclo vaccinale antimeningococcico e antipneumococcico ($p<0.001$). L'adesione alla vaccinazione contro meningococco è risultata maggiore nei pazienti con età inferiore a 66 anni ($p=0.003$). Lo studio sottolinea la necessità di incrementare l'adesione alle vaccinazioni anti-pneumococco, meningococco e Herpes Zoster nei pazienti con sclerosi sistemica, in quanto, ad oggi, la copertura risulta ancora insufficiente.

Systemic sclerosis is a rare autoimmune disease characterized by an excessive production of collagen which causes the establishment of a widespread fibrotic process, particularly at skin, heart, lungs, kidneys and gastrointestinal tract. The important tissue damage that follows, together with the immunosuppressive therapies received, considerably increases the vulnerability of patients to infectious events; these events can take a more severe course and lead to a higher risk of sequelae and mortality than in healthy people. Preventing the onset of infections through the administration of inactivated vaccines represents an important element in the treatment path of patients affected by this disease. In this study we analyzed the adherence to the anti-pneumococcal, anti-meningococcal and anti-Herpes Zoster vaccinations in patients with systemic sclerosis treated at the Immunology Clinic of the San Martino Polyclinic Hospital in Genoa. The analysis concerned the relationship of age and sex with vaccination adherence (at least one dose) and completion of the respective cycle. The study highlighted that adherence to the anti-pneumococcal vaccination was higher than the other two vaccinations examined. The anti-Herpes Zoster vaccine was the one that patients received least frequently. 94% of those vaccinated against meningococcal disease also adhered to vaccination against pneumococcus ($p=0.008$); moreover, a positive relationship between the completion of anti-meningococcal (serotypes B and ACWY) and anti-pneumococcal (PCV13 and PPSV23) cycles of immunization was found ($p<0.001$). Adherence to anti-meningococcal vaccination resulted higher in patients under the age of 66 ($p=0.003$). This study also highlighted the still insufficient vaccination adherence in patients with systemic sclerosis and consequently the need to strengthen the vaccination campaign.

INDICE

abstract	2
indice	4
introduzione	5
1.1 Sclerosi sistemica	5
1.1.1 Generalità.....	5
1.1.2 Eziologia e Patogenesi.....	6
1.1.3 Manifestazioni cliniche	7
1.1.4 Diagnosi.....	11
1.1.5 Trattamento.....	13
1.1.6 Prognosi.....	15
1.2 La vaccinazione dei soggetti con malattie autoimmuni	16
1.2.1 Generalità.....	16
1.2.2 La vaccinazione anti-pneumococco	17
1.3.3. La vaccinazione anti-meningococco.....	18
1.2.3 La vaccinazione anti-Herpes Zoster	19
materiali e metodi	21
risultati	22
discussione	25
tabelle	27
grafici	32
bibliografia.....	33
ringraziamenti	41

INTRODUZIONE

1.1 Sclerosi sistemica

1.1.1 Generalità

La sclerosi sistemica, descritta per la prima volta nel 1753, è una rara malattia autoimmune caratterizzata da disfunzione endoteliale e progressivo accumulo di tessuto fibroso a carico della cute e degli organi interni. L'interessamento cutaneo e il fenomeno di Raynaud rappresentano spesso l'esordio della patologia, ma è il coinvolgimento viscerale a costituire la principale causa di morbilità e mortalità. I principali organi interni coinvolti sono esofago, polmone, rene e cuore.

La prevalenza della sclerosi sistemica è pari a 1 caso su 6.500 persone adulte, equivalenti a 15/100.000; il rapporto fra femmine e maschi è 4 a 1 (1) La Lega Italiana Sclerosi Sistemica riporta un numero complessivo di malati nel nostro Paese superiore a 25.000 (marzo 2020); di questi, l'89% sono donne di età compresa fra i 30 e i 50 anni. Inoltre, ogni anno, la casistica italiana aumenta di circa mille casi.

La classificazione della sclerosi sistemica prevede la suddivisione in due forme cliniche: la sclerosi sistemica limitata (lcSSc) e la sclerosi sistemica con coinvolgimento cutaneo diffuso (dcSSc). La sclerosi sistemica limitata è caratterizzata dalla presenza di un lungo intervallo temporale tra comparsa del fenomeno di Raynaud e sclerosi cutanea; quest'ultima si limita solitamente a coinvolgere mani, volto e avambraccio. In questa forma il coinvolgimento degli organi interni è più limitato e la sopravvivenza a 10 anni di distanza è oltre il 90%.

All'interno di questa categoria possiamo descrivere un sottogruppo di pazienti con sindrome CREST (calcinosi, Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia, teleangectasie).

Al contrario, nella sclerosi sistemica diffusa si assiste a una veloce progressione viscerale di malattia, con minimo intervallo tra la comparsa del fenomeno di Raynaud e il coinvolgimento cutaneo, che comprende anche le zone del tronco e degli arti inferiori; la sopravvivenza a 10 anni si attesta tra il 65 e l'82%.

1.1.2 Eziologia e Patogenesi

Sebbene le conoscenze in merito siano ancora limitate, sono noti tre aspetti fondamentali della patogenesi della SSc: autoimmunità, danno vascolare e fibrosi.

Sono stati individuati diversi fattori genetici e ambientali che potrebbero causare la malattia o influenzarne il decorso. È ormai certa la correlazione con geni di suscettibilità quali HLA-A23, B18, DR11; sono stati inoltre identificati un gran numero di geni al di fuori del sistema HLA (CD247, STAT4, IRF5, BANK1, ATG5, CSK) (2,3)

La demetilazione di geni regolatori (eNOS, CD40L e CD70) e l'espressione anormale di vari microRNA (miR-21, -31, -146, -503, -145, -29b ecc.) sono state documentate nella SSc (4,5)

La microangiopatia è sempre presente nelle fasi precoci della sclerosi sistemica: è stato ipotizzato che alcuni linfociti T CD4+ reattivi ad un antigene non identificato si accumulino nella cute rilasciando citochine attivanti le cellule infiammatorie, che danneggiano l'endotelio del microcircolo e i fibroblasti.

La presenza di cellule T con fenotipo Th2 dimostrata nelle biopsie cutanee potrebbe spiegare l'iperproduzione di collagene, in quanto le citochine prodotte dai Th2 (TGF-beta e IL-13) promuovono la trascrizione dei geni del collagene e di altre proteine della matrice extracellulare (6); il collagene si deposita poi in sede perivascolare perpetrando il danno ischemico alla base della sintomatologia.

Anche l'immunità umorale sembrerebbe ricoprire un ruolo, come emerge dal riscontro di ipergammaglobulinemia e ANA.

Autoanticorpi

Gli autoanticorpi costituiscono un valido elemento per la individuazione e classificazione delle malattie autoimmuni. Ad oggi si ritiene che nella maggior parte dei casi essi non siano patogenetici, ma che costituiscano un epifenomeno di malattia (4)

Nella sclerosi sistemica sono riscontrabili anticorpi antinucleo (ANA); categoria che comprende un gran numero di autoanticorpi, soprattutto IgG, rivolti contro gli acidi nucleici e varie proteine nucleari. La positività agli ANA è un reperto comune: il clinico non deve allarmarsi per la loro presenza, bensì deve verificarne il titolo. Gli autoanticorpi più caratteristici della SSc sono gli anti-Scl70 per la forma diffusa e gli anti-centromero (CENP-A e CENP-B) per la forma limitata (6) Gli anticorpi anti DNA topoisomerasi I sono rilevabili in un terzo dei pazienti con SSc (6,7) Vanno inoltre segnalati anticorpi meno frequenti: gli anti RNA polimerasi I e III (forma diffusa), gli anti-U3-ribonucleoproteina (U3RNP)/fibrillarina e gli anti-PM/Scl(4)

Autoanticorpo	Associazione clinica	Frequenza
Autoanticorpi specifici		
Scl-70 (antitopoisomerasi 1)	Forma diffusa	40%
Centromero	Forma limitata	20-40%
U3-ribonucleoproteina/fibrillarina	Forma limitata Ipertensione polmonare Afro-americani	7%
RNA polimerasi III	Forma diffusa Crisi renale scleroedermica Neoplasie	20%
Autoanticorpi associati		
SS-A/Ro52	Forma limitata e diffusa (associato ad auto-ab specifici)	15-20%
Th/To	Forma limitata	2-5%
U1 RNP	Forma limitata Sindromi overlap Ipertensione polmonare	6%
PM/Scl	Sindromi overlap PM/DM	4-11%

1.1.3 Manifestazioni cliniche

Fenomeno di Raynaud

Il fenomeno di Raynaud è quasi sempre presente in entrambe le forme di SSc ; in genere precede l'instaurarsi della fibrosi di mesi o addirittura di molti anni, come nel caso della sclerosi limitata. Il fenomeno di Raynaud è un episodio di anomala vasocostrizione a livello delle dita della mano ed è in genere scatenato dalle basse temperature.

Clinicamente si susseguono tre fasi temporali:

- 1) *fase ischemica*: caratterizzata da pallore e ipoestesia, è dovuta a vasospasmo delle arterie digitali;

- 2) *fase di stasi venosa*: dopo un periodo di pallore si instaura la cianosi, dovuta alla vasodilatazione di arteriole e capillari in cui si trova sangue deossigenato;
- 3) *fase di iperemia reattiva*: è la fase di riscaldamento delle mani; il paziente avverte dolore.

Va sottolineato come il fenomeno di Raynaud, pur presente in > 90% dei pazienti con SSc, non sia di per sé diagnostico in quanto può comparire anche isolato (fenomeno di Raynaud primario) o in associazione ad altre malattie autoimmuni o vasculopatie obliteranti. Le alterazioni caratteristiche del fenomeno di Raynaud si possono anche verificare a livello viscerale (4)

Cute

Il coinvolgimento cutaneo è di solito simmetrico e si manifesta in tre fasi evolutive:

- 1) *fase edematosa*: formazione di edema che crea impaccio nei movimenti, tipicamente delle mani, che si presentano tumefatte; successivamente si verifica un'estensione del fenomeno fino ad avambracci, piedi, gambe e volto. Tipici di questa fase sono i polpastrelli "a luna piena", la perdita delle rughe di espressione e la diminuzione dell'apertura massima della rima orale. Questa fase non si manifesta in tutti i pazienti.
- 2) *fase indurativa o sclerotica*: la cute appare tesa, lucida, adesa ai piani profondi, di consistenza aumentata e alterata da teleangectasie e discromie. Le modificazioni e la progressiva perdita di elasticità della cute causano spesso contratture fisse in flessione a livello della mano (mano ad artiglio). Questa fase, più tipica dei pazienti con dcSSc, dura in genere 1-3 anni, poi tende a stabilizzarsi.
- 3) *fase atrofica tardiva*: lassità, fragilità e diminuzione di consistenza della cute (4)

Sono frequenti l'osteopenia e il riassorbimento osseo delle falangi distali (acro-osteolisi), legati verosimilmente agli effetti dell'ischemia da vasospasmo e alle alterazioni microvascolari perpetrate per anni. Possono inoltre essere presenti piccole cicatrici sulla punta delle dita (*pitting scars*) (4) L'entità della sclerosi cutanea viene valutata tramite il *modified Rodnan skin score*; si esegue la valutazione su 17 distretti, a ciascuno dei quali si attribuisce un punteggio da 0 a 3; si attribuisce 0 alla cute normale, 1 in caso di lieve ispessimento, 2 moderato, 3 cute non sollevabile in pliche. Il punteggio finale è dato dalla

somma di tali punteggi dei 17 distretti. Questo score viene spesso utilizzato anche in corso di terapia per valutarne la risposta. La sclerosi sistemica è caratterizzata inoltre da specifiche modificazioni alla videocapillaroscopia del letto ungueale.

Tratto gastrointestinale

Il 90% dei pazienti affetti da sclerosi sistemica, sia nella variante diffusa sia in quella limitata, presenta coinvolgimento del tratto GI. L'esofago è il distretto più frequentemente interessato, circa il 67% dei pazienti lamenta, infatti, almeno un sintomo tra disfagia, odinofagia, rigurgito, tosse cronica o raucedine (8,9) In genere, la sclerosi sistemica è caratterizzata da un difetto della peristalsi e della mobilità intestinale che coinvolgono tutto il tratto gastrointestinale. La riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore può portare clinicamente a Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) e a livello morfologico a metaplasia di Barrett. A livello dello stomaco l'alterazione preponderante è costituita da dilatazioni vascolari ectasiche a livello dell'antro gastrico (GAVE), che determinano il cosiddetto aspetto di "stomaco ad anguria" alla gastroscopia. Le manifestazioni cliniche di GAVE sono anemia causata da deficit di ferro o sanguinamento gastrointestinale acuto (10) Negli stadi più tardivi della malattia si ha un aggravamento della diarrea e malnutrizione, quest'ultima in conseguenza della ipomotilità ileale e alla proliferazione batterica all'interno del piccolo intestino (SIBO). Il secondo distretto GI più frequentemente coinvolto è quello anorettale (50-70%), con sviluppo di incontinenza fecale, costipazione e prolasso rettale (11)

Sistema nervoso

Da tempo era stato documentato un coinvolgimento del sistema nervoso (sia centrale che periferico), che si pensava però essere secondario al danno degli altri organi; studi più recenti suggeriscono invece la possibilità di una correlazione diretta con la malattia (12). Le stesse lesioni vascolari responsabili del fenomeno di Raynaud potrebbero presentarsi nel cervello e nei piccoli vasi che vascolarizzano i nervi periferici, portando a sintomi neurologici (13) Tra questi, i più comuni includono cefalea e vertigine, convulsioni, disturbi della vista e afasia; meno comuni ansietà, depressione, sindromi psico-somatiche,

disturbi cognitivi e dell'orientamento fino a perdita di coscienza (14) Possono inoltre verificarsi attacchi ischemici transitori o altre sindromi ischemiche.

Sistema muscoloscheletrico

Il coinvolgimento del sistema muscoloscheletrico, con deformazione delle articolazioni, è comune nella sclerosi sistemica e può portare a disabilità con ridotta mobilità articolare. Tra le complicanze più comuni sono state riscontrate tendinopatia (tenosinovite), blocco articolare e artrite (15) Nel 45-90% di casi di sclerosi sistemica sono presenti artralgia e artrite delle piccole articolazioni. Nella maggioranza dei casi l'artrite è non erosiva e viene individuata soprattutto nelle articolazioni metacarpofalangee, polso, ginocchia, interfalangee distali e prossimali. Il dolore articolare, marcatamente più comune nella forma diffusa, è il sintomo più significativo e può portare a disabilità. In circa il 20% dei casi di sclerosi sistemica è presente osteolisi (15,16) La più frequente modificazione ossea nella SSc è l'acro-osteolisi (riassorbimento delle falangi terminali) con calcinosi, spesso associata a ischemia di una o più dita (17) I pazienti con sclerosi sistemica hanno un incrementato rischio di insorgenza di osteoporosi soprattutto a causa dell'infiammazione cronica, ma anche della menopausa precoce e del malassorbimento (14)

Cuore

Il coinvolgimento cardiaco nella Ssc è molto comune ed è causa di più del 30% della relativa mortalità. La frequenza del coinvolgimento cardiaco è sottostimata in quanto esso rimane asintomatico per lungo tempo. Secondo recenti studi, solo il 23-32% di pazienti con Ssc soffre di complicazioni cardiache clinicamente manifeste (18) La quota di complicanze cardiovascolari non rilevate contribuisce fortemente al tasso di morte improvvisa in questi pazienti. Per questi motivi la patologia cardiaca dovrebbe essere diagnosticata il più precocemente possibile, durante la fase asintomatica. La fibrosi del miocardio e del sistema di conduzione cardiaca possono portare ad aritmie potenzialmente fatali (19) per cui tutti i pazienti con SSc dovrebbero essere sottoposti di routine a ECG ed eco-doppler cardiaco. Quando il rischio di morte cardiaca improvvisa è alto, dovrebbe essere preso in considerazione il posizionamento di un defibrillatore/cardioverter impiantabile (ICD) (14)

Polmoni

Le complicanze polmonari della Ssc sono le maggiori cause di morbilità e mortalità; l'anomalia più frequentemente riscontrata è la malattia polmonare interstiziale (ILD). I parametri di funzionalità polmonare, tra cui la capacità vitale forzata (FVC), la capacità polmonare totale (TLC) e la capacità polmonare di diffusione per il monossido di carbonio (DLCO) sono fondamentali per la diagnosi e per il follow up a lungo termine.

L'ipertensione polmonare è stata documentata in circa il 15% dei pazienti e consegue alla vasocostrizione provocata dalla fibrosi e dal danno vascolare del circolo polmonare. Spesso l'andamento è progressivo, con comparsa, oltre alla dispnea da sforzo, di angina, episodi simil-sincopali associati all'esercizio fisico e in seguito a un quadro di scompenso destro (4,20)

Rene

La sclerosi sistemica può anche portare a complicazioni renali sia croniche che acute; tra queste, la crisi renale sclerodermica è la più temibile (21) Essa si manifesta in genere nei primi anni dall'esordio della malattia con comparsa di ipertensione maligna e rapido deterioramento della funzionalità renale, spesso accompagnate da segni di anemia emolitica microangiopatica. Alla base dell'insorgenza della crisi vi è la vasculopatia dei vasi arteriosi renali associata a episodi di vasospasmo (fenomeno di Raynaud renale). Le complicanze renali esitano in più del 10% in mortalità precoce, nonostante i progressi nella terapia. Circa la metà dei pazienti con crisi renale richiede trattamento dialitico; tuttavia, più frequentemente si verifica un danno cronico caratterizzato da un graduale decremento del eGFR, incremento della creatininemia, proteinuria, ematuria e ipertensione arteriosa. L'insufficienza renale può portare a scompenso cardiaco congestizio, gravi aritmie, versamenti pericardici e ipertensione polmonare.

1.1.4 Diagnosi

La diagnosi può essere fatta analizzando le manifestazioni cliniche del paziente, la presenza di autoanticorpi e di segni radiologici o laboratoristici che siano compatibili con il

coinvolgimento multi-sistemico tipico della Ssc. Si deve prendere in considerazione la sclerosi sistemica in pazienti con sindrome di Raynaud, con tipiche manifestazioni muscolo-scheletriche o cutanee, disfagia non riconducibile ad altra causa, malassorbimento, fibrosi polmonare, ipertensione polmonare, cardiomiopatie o disturbi di conduzione. La diagnosi di sclerosi sistemica senza sclerodermia deve essere presa in considerazione in pazienti con segni viscerali inspiegabili (ad esempio ipertensione polmonare). Nei pazienti in cui la diagnosi non può essere posta clinicamente, la positività ai test di laboratorio aumenta la probabilità di malattia, ma la sua assenza non la esclude. La diagnosi, relativamente facile nelle forme classiche che si presentano con il tipico quadro cutaneo e la storia di fenomeno di Raynaud, può incontrare invece qualche difficoltà nelle forme incomplete e nelle fasi precoci. Nel 2013 l'*American College of Rheumatology*, in collaborazione con la *European League Against Rheumatism*, ha proposto nuovi criteri classificativi della sclerosi sistemica, riportati nella tabella sottostante. I criteri sono nati per l'inquadramento classificativo al fine di inserire i pazienti nei vari *trial* clinici, ma sono anche un utile strumento di orientamento alla diagnosi, ad oggi ampiamente utilizzato. Essi prevedono il raggiungimento di un punteggio clinico di almeno 9 punti per la definizione di sclerosi sistemica; si noti che questo punteggio può essere raggiunto interamente già con la sola presenza di sclerosi cutanea che coinvolga le mani e si estenda più prossimalmente delle articolazioni metacarpofalangee (4,22)

		Punteggio
Sclerosi cutanea prossimale a MCP	–	9
Sclerodattilia	Puffy fingers	2
	Sclerodattilia fino a MCP	4
Lesioni delle punta delle dita	Ulcere puntali	2
	Pitting scars	3
Teleangectasie	–	2
Alterazioni capillaroscopiche	–	2
Ipertensione polmonare	Ipertensione polmonare arteriosa	2
	Interstiziopatia parenchimale	2
Fenomeno di Raynaud	–	3
Positività per autoanticorpi specifici	Anticentromero	3
	Antitopoisomerasi I (Scl-70)	
	Anti-RNA polimerasi III	

I criteri non sono applicabili in assenza di sclerodattilia o se esiste altra patologia sclerosante. Per ogni item va conteggiato il solo score più elevato. I pazienti con score ≥ 9 sono classificati come affetti da sclerosi sistemica definita.

1.1.5 Trattamento

La complessità del trattamento della SSc deriva dalla necessità di inibire il processo autoimmune, l'infiammazione e il danno specifico presente a livello dei vari organi.

Il trattamento è orientato al controllo dei sintomi e della disfunzione d'organo e non influenza significativamente il decorso naturale della sclerosi sistemica nel suo complesso.

Fenomeno di Raynaud

Il trattamento è basato in primo luogo su misure ambientali: evitare l'esposizione a cambiamenti repentini di temperatura, l'uso di agenti simpaticomimetici, il fumo di sigaretta, l'uso di farmaci che contengano caffeina ed ergotamina. La terapia farmacologica si basa sulla somministrazione di vasodilatatori, tra i quali sono di efficacia documentata i calcio-antagonisti. Efficaci si sono dimostrati anche gli inibitori del recettore di tipo I dell'angiotensina II e inibitori selettivi della riassunzione della serotonina. Nelle forme associate a ulcere digitali la terapia di prima scelta è l'infusione endovenosa di analoghi della prostaciclina come Iloprost, un derivato dell'acido arachidonico, che ha attività vasodilatatrice e antiaggregante.

Cute

Per la fibrosi cutanea sono comunemente utilizzati farmaci immunosoppressori come metotrexato, ciclofosfamide e micofenolato mofetile. Nel caso in cui ci siano controindicazioni o la terapia risulti inefficace, si possono introdurre glucocorticoidi a basso dosaggio o Rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20) (23)

Ipertensione polmonare e ILD

La terapia dell'ipertensione polmonare si avvale sia degli inibitori del recettore dell'endotelina (*bosentan*, *sitaxentan*, *ambrisentan*) sia degli inibitori della fosfodiesterasi (*sildenafil*). Vari immunosoppressori, tra cui azatioprina, micofenolato mofetile e ciclofosfamide, possono essere utili nella malattia polmonare interstiziale (14) Recentemente, il tocilizumab (anti-IL-6) ha dimostrato di preservare la funzione

polmonare nella malattia interstiziale associata a sclerodermia ed è diventato un'alternativa al micofenolato mofetile (24)

L'agente antifibrotico nintedanib si è dimostrato utile nel rallentare il declino della funzione polmonare (25); nel marzo 2022 l'AIFA ne ha approvato la rimborsabilità. In relazione al possibile ruolo diretto dei linfociti B nell'indurre l'attivazione dei fibroblasti, è stata proposta la terapia con Rituximab con risultati promettenti sulla fibrosi cutanea e polmonare (23)

Tratto gastrointestinale

Per le complicanze gastrointestinali vengono usati gli inibitori di pompa protonica (PPI) come protezione dell'esofagite da reflusso e i procinetici per promuovere la motilità intestinale. La ciprofloxacina, la rifaximina o la combinazione di metronidazolo e trimetoprim/sulfametossazolo possono sopprimere la crescita eccessiva della flora intestinale (SIBO) e alleviare i sintomi della proliferazione batterica dell'intestino tenue, come gonfiore, flatulenza e diarrea (26,27) Nei casi più gravi la supplementazione con alimentazione enterale o parenterale potrebbe essere utile (28)

Crisi renale

L'introduzione degli ACE-inibitori ha rivoluzionato il trattamento della crisi renale sclerodermica, riducendo sostanzialmente la mortalità che tuttavia nelle forme più gravi rimane elevata (la sopravvivenza a 5 anni è del 62%) (4) La dialisi può essere necessaria, temporaneamente o a lungo termine. Il trapianto renale è un'opzione praticabile nei pazienti che sviluppano un'insufficienza renale terminale.

Sistema muscoloscheletrico

Nei pazienti con SSc che sviluppano complicanze muscoloscheletriche il trattamento di prima linea è il metotrexato, seguito da basse dosi di glucocorticoidi e idrossiclorochina (14) Alte concentrazioni di corticosteroidi sono da evitare in quanto in grado di scatenare crisi renale sclerodermica.

Trapianto di cellule staminali

Il trattamento con trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe ha portato in vari studi a un netto miglioramento del coinvolgimento cutaneo e in alcuni casi anche di quello vascolare e polmonare, ma è gravato da un'alta mortalità. La mortalità correlata al trattamento è aumentata nel primo anno dopo il trapianto, mentre negli anni successivi vi è stato un significativo effetto positivo in termini di sopravvivenza libera da eventi a lungo termine (29) Un altro studio ha dimostrato che il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche nella sclerosi sistemica iniziale a forma diffusa aumenta la sopravvivenza dopo il primo anno più della ciclofosfamide endovena (30)

1.1.6 Prognosi

La sopravvivenza a 10 anni è del 92% per la sclerosi sistemica limitata ed è del 65% per la sclerosi sistemica diffusa. I fattori predittivi di mortalità precoce comprendono il sesso maschile, l'esordio tardivo, la malattia diffusa, l'ipertensione arteriosa polmonare e l'insufficienza renale. Il decorso dipende dal tipo di sclerosi sistemica (generalizzata o limitata) e dalla profilazione degli anticorpi, ma può risultare imprevedibile. I pazienti con malattia cutanea diffusa tendono ad avere un decorso clinico più aggressivo e alla fine sviluppano complicazioni viscerali (di solito entro i primi 3-5 anni), che, se gravi, possono portare alla morte. L'insufficienza cardiaca può essere incurabile. L'ectopia ventricolare, anche se asintomatica, aumenta il rischio di morte improvvisa.

I pazienti con sindrome CREST (calcinosi della cute, fenomeno di Raynaud, disturbi della motilità esofagea, sclerodattilia, teleangectasia) possono presentare una malattia non progressiva per lunghi periodi; si sviluppano alla fine altre alterazioni viscerali, (ad esempio ipertensione polmonare secondaria a malattia vascolare polmonare o una forma peculiare di cirrosi biliare), ma il decorso è spesso sorprendentemente benigno (31)

1.2 La vaccinazione dei soggetti con malattie autoimmuni

1.2.1 Generalità

Le infezioni rappresentano una rilevante causa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da patologie autoimmuni. Questi soggetti presentano un maggiore rischio di sviluppare infezioni batteriche e virali gravi a causa di difetti immunologici ereditari e delle terapie immunosoppressive a cui sono sottoposti. Inoltre, l'esposizione ad agenti infettivi potrebbe anche determinare la riattivazione della patologia autoimmune. Tra le varie strategie che possono essere implementate per ridurre il rischio di infezione in pazienti affetti da patologia autoimmune, la vaccinazione è indubbiamente la strategia più efficace e accessibile. In questa categoria di soggetti sono attualmente raccomandati i vaccini inattivati, che si sono dimostrati efficaci e sicuri; in alcuni casi l'immunogenicità può essere inferiore rispetto al soggetto sano sempre in conseguenza alle terapie immunosoppressive. La somministrazione di vaccini vivi attenuati deve essere invece attentamente valutata e non è di norma raccomandata in corso di terapia immunosoppressiva a causa del rischio di riattivazione dell'agente infettivo (32–34)

I vaccini inattivati che possono quindi essere somministrati sono:

- anti Sars-Cov2 a mRNA: Comirnaty e Spikevax
- antinfluenzale
- anti-HBV
- anti-Hemophilus Influenzae B
- antidifterite-tetano-pertosse
- anti-pneumococco: coniugato 13-valente e polisaccaridico 23-valente
- anti-meningococco: ceppi B, C, AW135, Y
- anti HZV ricombinante: Shingrix, di recente approvazione

Di seguito vengono approfondite indicazioni e modalità di somministrazione degli ultimi tre vaccini elencati, in quanto oggetto del presente studio.

1.2.2 La vaccinazione anti-pneumococco

Lo *Streptococcus pneumoniae* o Pneumococco è un batterio Gram positivo con capsula polisaccaridica di cui sono noti circa 90 sierotipi; rappresenta una delle cause più comuni di polmonite acquisita in comunità (CAP) nei soggetti adulti ed è in grado di indurre batteriemia nel 20% dei casi (35). Lo pneumococco è un ospite frequente delle prime vie respiratorie: la percentuale dei portatori faringei asintomatici va dal 30 al 70%. La polmonite pneumococcica (PP) e la malattia pneumococcica invasiva (IPD) sono le maggiori cause di morbilità e di mortalità tra le infezioni del tratto respiratorio inferiore, provocando un numero maggiore di decessi rispetto a quelli causati complessivamente da tutte le altre eziologie (36). A seguito della batteriemia si possono verificare endocarditi, pericarditi, artriti settiche e meningiti. Si potranno avere anche sinusiti e otiti che possono diffondersi per contiguità ed evolvere in mastoiditi e meningiti. Il rischio di mortalità nella popolazione anziana associato a *S. pneumoniae* è tre volte superiore rispetto alla CAP non pneumococcica (35). Il rischio aumenta in modo graduale sopra i 65 anni (37,38). La prima generazione di vaccini è rappresentata dai polisaccaridici. Oggi abbiamo a disposizione, oltre al polisaccaridico 23-valente, nuovi vaccini coniugati in cui il polisaccaride viene coniugato covalentemente a una proteina *carrier* che presenta il polisaccaride al sistema immunitario, inducendo una risposta T dipendente. In questo modo il sistema immunitario riesce a rispondere in modo più efficace. Il Piano nazionale prevenzione vaccinale raccomanda la somministrazione di vaccini pneumococcici durante il primo anno di vita e dopo i 65 anni per prevenire la CAP tra le fasce di età più suscettibili (39,40). I principali vaccini di norma utilizzati per l'immunizzazione sono il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) e a seguire il polisaccaridico 23-valente (PPSV23).

Nel PCV13 la coniugazione avviene con il tossoide difterico – CRM 197 (Crossing Reaction Mutant = tossoide difterico mutato); il coniugato ha un effetto *priming* con conseguente sviluppo di memoria immunologica. Nel soggetto adulto a rischio e nell'anziano si somministra il vaccino coniugato e si completa il ciclo con il polisaccaridico per avere copertura verso un numero maggiore di sierotipi (scheda sequenziale).

Il rischio di infezione polmonare è particolarmente elevato per i pazienti con malattie infiammatorie autoimmuni: artrite reumatoide (AR) e Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

comportano un rischio aggiuntivo, con un tasso di ospedalizzazione dovuto a polmonite pneumococcica del 37% (39,41) In un altro studio è stato documentato un aumento di malattia invasiva di tredici volte maggiore nei pazienti con LES rispetto alla popolazione generale (42) Diversi studi hanno confermato la sicurezza e l'efficacia dei vaccini in individui esposti a terapie immunosoppressive, ma hanno sottolineato che gli agenti immunosoppressivi hanno ridotto le risposte immunitarie (43,44) I pazienti affetti da malattie infiammatorie autoimmuni, secondo le linee guida EULAR del 2019, possono trarre grandi benefici dalla vaccinazione antipneumococcica. Il programma di vaccinazione raccomandato secondo i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) è PCV13 seguito da PPSV23, con un intervallo di almeno 8 settimane tra le due somministrazioni (45,46)

1.3.3. La vaccinazione anti-meningococco

Il meningococco è un diplococco Gram negativo aerobio, asporigeno, immobile e capsulato. In base alla struttura della capsula i meningococchi possono essere classificati in 13 sierogruppi. A livello globale, ogni anno si stimano tra il mezzo milione e il milione di casi di malattia meningococcica invasiva (47) Circa il 95% dei casi di malattia invasiva da meningococco sono causati da cinque sierotipi: A, B, C, W135, Y. In Italia i più frequenti sono i sierogruppi B e C; quest'ultimo risulta essere il più aggressivo. La trasmissione del meningococco avviene per via aerea, tramite *droplets* o contatto diretto con persone infette; nella diffusione è rilevante la presenza di portatori sani. In caso di superamento della barriera mucosa dell'apparato respiratorio, il meningococco può entrare nel torrente ematico con due possibili evoluzioni: sepsi fulminante o infezione localizzata in aracnoide e pia madre con meningite purulenta. Il periodo di incubazione tra l'infezione e lo sviluppo di malattia è in media di 3-4 giorni, anche se può variare in un arco temporale di 10 giorni. La malattia ha un'elevata mortalità (circa l'8-15% dei casi muore nonostante terapie adeguate); fino al 60% dei soggetti che sopravvivono sviluppano almeno una conseguenza grave permanente (48).

I vaccini disponibili in Italia sono tre:

- Vaccino coniugato monovalente contro il sierotipo C (MenC)
- Vaccino coniugato quadrivalente contro sierogruppi A,C,W135,Y (Mcv4)
- Vaccino coniugato contro il sierotipo B (MenB).

Il Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) propone la somministrazione di tre dosi di vaccino antimeningococcico B nel primo anno di vita, mentre tra i 13 ei 15 mesi è consigliato il vaccino antimeningococcico C o una dose di vaccino tetravalente. Una dose di vaccino antimeningococcico tetravalente viene poi somministrata in adolescenza sia a chi non si è vaccinato con MenC o Mcv4 in infanzia sia a chi ha già ricevuto una dose, poiché l'immunoprotezione è legata ad un alto titolo anticorpale, che tende diminuire nel tempo. Il Piano prevede anche una forte raccomandazione alla vaccinazione dei pazienti con specifiche patologie, tra cui l'asplenia e le malattie autoimmuni (39) In generale, le linee guida EULAR 2019 riportano che i vaccini non vivi, come l'anti-meningococco, possono essere somministrati in modo sicuro a pazienti con malattia reumatica autoimmune, anche in quelli trattati con terapia immunosoppressiva sistemica come glucocorticoidi e farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) (49) Inoltre è auspicabile somministrare i vaccini durante la fase di stabilità della malattia di base e, se possibile, prima di iniziare una terapia immunosoppressiva programmata; in particolare, la vaccinazione non deve essere eseguita durante la terapia di deplezione dei linfociti B (es. rituximab) poiché questi farmaci sono in grado di inibire la capacità immunizzante dei vaccini e renderebbero la vaccinazione inefficace. I familiari immunocompetenti di pazienti con malattia autoimmune sistemica dovrebbero ricevere vaccinazioni, secondo le linee guida nazionali (50)

1.2.3 La vaccinazione anti-Herpes Zoster

L'infezione da Herpes Zoster (HZ), noto anche come fuoco di Sant'Antonio, è una malattia virale causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster latente nei gangli di un nervo cranico o della sua radice dorsale ed è caratterizzata da un'eruzione vescicolare dolorosa a distribuzione dermatomera, che può essere complicata da nevralgia post-erpetica. Nei soggetti immunocompetenti, l'HZ è una condizione comune, soprattutto tra i pazienti anziani. I pazienti immunocompromessi possono sviluppare ulteriori complicanze gravi, tra cui malattia cutanea disseminata, lesioni cutanee verrucose, polmonite e necrosi retinica

esterna acuta o progressiva (51) La prevenzione è come sempre preferibile al trattamento. È ben noto che l'Herpes Zoster è una delle infezioni virali opportunistiche più comuni nei pazienti affetti da malattie autoimmuni, in particolare nei pazienti con miosite infiammatoria, LES, RA e malattia infiammatoria intestinale, dovuta anche all'uso di farmaci immunosoppressori (glucocorticoidi, DMARDs) che aumentano ulteriormente il rischio di infezione (52) La somministrazione di un vaccino HZ vivo attenuato (Zostavax) riduce il rischio di HZ tra gli individui immunocompetenti di età pari o superiore a 50 anni, ma non è indicata nei pazienti immunocompromessi, che potrebbero sviluppare un'infezione primaria da varicella (53) In Italia il Piano nazionale per la prevenzione vaccinale prevede che Zostavax venga proposto con offerta attiva ai soggetti con 65 anni di età (39) Un nuovo vaccino ricombinante contro Herpes Zoster, chiamato Shingrix, è ora disponibile e può essere un candidato a sostituire il vaccino vivo attenuato, evitando il rischio di infezione iatrogena. Shingrix è costituito dalla glicoproteina E del VZV e dal sistema adiuvante AS01B ed è risultato essere altamente immunogenico, con efficacia >90% negli adulti di età >50 anni (54) Inoltre, studi comparativi hanno dimostrato un migliore profilo di sicurezza e una maggiore efficacia rispetto al vaccino vivo attenuato (55) Shingrix viene somministrato con un programma di immunizzazione di due dosi, a distanza di 2-6 mesi, indipendentemente dagli episodi passati di HZ o dalla ricezione di Zostavax. I dati mostrano che il vaccino ricombinante è efficace anche nei pazienti immunocompromessi (54) In attesa del nuovo piano nazionale di prevenzione vaccinale, una circolare del Ministero della Salute riporta le principali indicazioni d'uso e di offerta del nuovo vaccino Shingrix che può essere somministrato gratuitamente, su richiesta, in soggetti di età pari o superiore a 50 anni, altamente fragili e con rischio aumentato di HZ o di complicanze ad esso associate (56)

MATERIALI E METODI

Lo studio ha coinvolto 81 pazienti con diagnosi di sclerosi sistemica in cura presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. I dati relativi alle vaccinazioni anti-pneumococco, anti-meningococco e anti-herpes zoster sono stati raccolti mediante interrogazione del sistema informatico Smart Health; 33 pazienti, per i quali non è stata esaustiva l'interrogazione informatica, sono stati intervistati telefonicamente. Non sono stati applicati criteri di esclusione. Sono state raccolte informazioni anche sulla tipologia di vaccino (PCV-13 e PPSV-23 per pneumococco, meningococco B e ACWY, Zostavax e Shingrix per anti-HZV) e sull'anno di somministrazione. Il ciclo vaccinale antipneumococcico è stato considerato completato in presenza di una dose di PCV13 seguita, a distanza di almeno un anno, da una di PPSV23 (per i pazienti vaccinati in precedenza con PPSV23, il ciclo è stato considerato completo nel caso in cui siano state somministrate una dose di PCV13 e una di PPSV23). Sono stati considerati completamente immunizzati per meningococco i pazienti che hanno ricevuto due dosi di meningococco B e una di ACWY; infine, relativamente al vaccino anti-Herpes Zoster, il ciclo vaccinale è stato considerato concluso in presenza di una dose di Zostavax o di due dosi di Shingrix, come da schedula vaccinale. Per l'analisi descrittiva e statistica dei dati è stato utilizzato il software Jamovi (versione 2.3.21). I dati sono stati sottoposti a test di Fisher e χ^2 per il confronto tra proporzioni e a test di regressione logistica uni e multivariata per verificare la significatività statistica delle associazioni descritte nei risultati dello studio. Il *p-value* è stato considerato significativo per valori <0.05 e l'intervallo di confidenza (*Confidence Interval*, CI) è stato impostato al 95%.

RISULTATI

La coorte di pazienti considerata è composta da 81 soggetti, di cui 71 femmine e 10 maschi (range 26-90 anni, mediana 66 anni). Le caratteristiche demografiche sopracitate sono descritte nel dettaglio in Tabella 1 e nel Grafico 1.

Vaccinazione anti-pneumococco:

46 pazienti su 81 (56,79%) hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti-pneumococco, mentre 30 pazienti non sono mai stati vaccinati (37,04%); per 5 pazienti non è stato possibile reperire informazioni (6,17%). Dei 46 pazienti vaccinati per pneumococco, 28 hanno ricevuto una sola dose (60,87%), 16 hanno ricevuto due dosi (34,78%) e 2 hanno ricevuto tre dosi (4,35%). Relativamente al tipo di vaccino somministrato, 28 pazienti hanno ricevuto PCV13, 23 hanno ricevuto PPSV23 e 16 hanno ricevuto entrambi i tipi di vaccino. In 11 casi non è stato possibile risalire al tipo di vaccino somministrato (23,91%). Il numero di dosi per tipologia di vaccino è riportato in tabella 2.

14 pazienti su 46 (30,43%) hanno completato il ciclo vaccinale (grafico 2). L'età maggiore o minore di 66 anni (che rappresenta la mediana della coorte dello studio) e il sesso non influenzano in maniera significativa il completamento del ciclo di vaccinazione anti-pneumococco. L'analisi dei dati ha evidenziato inoltre una associazione positiva tra il completamento del ciclo vaccinale antipneumococcico e antimeningococcico (OR=21,43, $p<0.001$) (Tabelle 7,8).

Vaccinazione anti-meningococco:

17 pazienti su 81 (20,99%) hanno ricevuto almeno una dose di anti-meningococco, mentre 57 (70,37%) non hanno mai ricevuto tale vaccinazione; per 7 pazienti (8,64%) non è stato possibile ottenere informazioni al riguardo. Dei 17 pazienti vaccinati contro il meningococco, 8 (47,06%) hanno ricevuto una dose, 2 (11,76%) hanno ricevuto due dosi e 7 (41,18%) tre dosi. Relativamente al tipo di vaccino somministrato, 2 pazienti (11,76%)

hanno ricevuto MenB, 3 hanno ricevuto ACWY (17.65%); 10 (58.82%) hanno ricevuto entrambi. In 2 casi non è stato possibile risalire al tipo di vaccino somministrato (tabella 3). 7 pazienti su 17 (41.18%) hanno completato il ciclo (grafico 2). L'adesione alla vaccinazione contro meningococco è risultata maggiore nei pazienti con età inferiore a 66 anni (OR=10.97, p=0.003) (Tabelle 5,6).

Il sesso e l'età non influenzano significativamente la conclusione del ciclo completo per meningococco. Il 94.11% (16 pazienti su 17) che ha ricevuto almeno una dose di vaccino anti-meningococco era vaccinato anche per pneumococco (OR=16.57, p=0.008) (Tabelle 7,8); nel 31.25% dei pazienti (5 su 16) entrambi i cicli vaccinali risultavano completi. Infine, è stata individuata una associazione significativa sul completamento dei due cicli (OR=21.43, p<0.001) (Tabella 9).

Vaccinazione anti-Herpes Zoster:

7 pazienti (8.64%) hanno ricevuto almeno una dose di vaccinazione anti-Herpes Zoster, 68 pazienti (83.95%) non hanno mai ricevuto questa vaccinazione nel corso della loro vita; per 6 soggetti non è stato possibile reperire informazioni (7.41%). Dei 7 pazienti vaccinati per l'Herpes Zoster, 6 (85.71%) hanno ricevuto una sola dose e 1 ha ricevuto due dosi (14.29%). Relativamente alla tipologia di vaccino somministrato, 5 pazienti hanno ricevuto Zostavax e 2 Shingrix (Tabella 4). 6 pazienti su 7 (85.71%) hanno ricevuto il ciclo completo; in particolare, il 50% dei vaccinati (1 paziente su 2) con Shingrix ha concluso il ciclo (grafico 2). Età e sesso non influenzano significativamente il completamento del ciclo vaccinale per Herpes Zoster. Inoltre, l'85.71% dei pazienti vaccinati con almeno una dose di anti-Herpes Zoster è risultato vaccinato anche per pneumococco (p=0.991): nell'83.33% dei casi entrambi i cicli vaccinali sono stati completati.

In conclusione, l'immunizzazione completa è stata raggiunta nel 38.3%, 41.18% e 85.71% dei pazienti vaccinati con almeno una dose rispettivamente di pneumococco (46 pazienti), meningococco (17 pazienti) ed Herpes Zoster (7 pazienti). Il ciclo completo per i vaccini sopraindicati è stato effettuato dal 22.22%, 8.64% e 7.41% del totale dei pazienti presi in esame (81 soggetti) (Grafico 2).

Relativamente all'influenza di caratteristiche demografiche quali età e sesso sull'aderenza alla vaccinazione, l'unica differenza statisticamente significativa riguarda la vaccinazione anti-meningococco: l'88.2% dei pazienti che hanno aderito a questa vaccinazione, infatti, ha meno di 66 anni ($p=0.003$) (Tabelle 5,6).

Dai dati è emerso, inoltre, che i soggetti completamente immunizzati per meningococco presentano anche una maggior tendenza a concludere il ciclo vaccinale per pneumococco ($OR=21.43$, $p<0.001$) (Tabella 9).

DISCUSSIONE

La sclerosi sistemica è una rara malattia autoimmune caratterizzata da un'eccessiva produzione di collagene che causa l'instaurarsi di un processo fibrotico diffuso, in particolare a livello cutaneo, gastrointestinale, cardiaco, polmonare e renale. L'importante danno tissutale che ne consegue, unitamente alle terapie immunosoppressive spesso necessarie, rende questa categoria di pazienti particolarmente vulnerabile ad eventi infettivi che si presentano spesso con un decorso più severo rispetto agli individui sani e con un maggior rischio di sequele e mortalità. La somministrazione dei vaccini loro raccomandati (ovvero i vaccini inattivati) rappresenta, pertanto, un elemento fondamentale nel percorso di cura di questi pazienti. In questo studio abbiamo analizzato l'adesione alle vaccinazioni anti-pneumococco, anti-meningococco e anti-Herpes Zoster in una coorte di 81 pazienti con sclerosi sistemica afferenti alla Clinica Immunologica del Policlinico San Martino di Genova.

L'infezione da pneumococco è responsabile della maggior parte delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) e può assumere un decorso particolarmente sfavorevole nei pazienti con fibrosi polmonare, manifestazione indotta dal tipico deposito di collagene che si verifica nella sclerosi sistemica: la vaccinazione rappresenta, pertanto, un importante strumento di prevenzione per questi soggetti. L'elaborazione dei dati raccolti ha mostrato che l'adesione alla vaccinazione anti-pneumococco è maggiore rispetto alle altre vaccinazioni considerate. Tuttavia, i pazienti che nel corso della vita hanno ricevuto almeno una dose di vaccino anti-pneumococco sono poco più della metà della popolazione di riferimento: 46 su 81 (56.79%): di questi, solo 14 pazienti (17.28%) hanno raggiunto l'immunizzazione completa concludendo il ciclo vaccinale (Grafico 2).

I pazienti che hanno aderito alla vaccinazione anti-meningococco con almeno una dose sono 17 (20.99%): di questi, meno della metà ha concluso il ciclo (7 pazienti su 17, 41.18%). Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che chi ha effettuato la vaccinazione anti-meningococco ha aderito anche alla vaccinazione anti-pneumococco (OR=16.57, p=0.008) (Tabelle 7,8); i pazienti con età inferiore a 66 anni si sono vaccinati maggiormente (OR=11.09, p=0.003) (Tabelle 5,6). È inoltre emersa una associazione significativa tra la

tendenza a completare entrambi i cicli vaccinali anti-meningococco e anti-pneumococco (OR=21.43, $p<0.001$) (Tabella 9).

La riattivazione dell'Herpes Zoster nei pazienti immunocompromessi può provocare, oltre al rischio di nevralgia post-erpetica presente anche negli individui sani, gravi complicanze come malattia cutanea diffusa, polmonite e necrosi retinica.

I pazienti che hanno aderito alla vaccinazione anti-Herpes Zoster sono 7 su 81 (8.64%): di questi 5 hanno ricevuto una dose di Zostavax e 2 hanno ricevuto almeno una dose di Shingrix. Prima dell'approvazione di Shingrix, ai pazienti con sclerosi sistemica non era di norma raccomandato il vaccino anti-Herpes Zoster in quanto vivo-attenuato e quindi potenzialmente in grado di generare la malattia in un ospite immunocompromesso; i pazienti dello studio che hanno ricevuto Zostavax sono stati pertanto, presumibilmente, vaccinati prima della diagnosi di sclerosi sistemica o dell'inizio della terapia. Dai dati analizzati è emerso che l'85.71% dei pazienti che hanno effettuato la vaccinazione per Herpes Zoster hanno aderito anche a quella per pneumococco; tuttavia, non è emersa alcuna associazione significativa tra questi fattori ($p=0.991$).

Nel complesso, la copertura vaccinale per Herpes Zoster è molto limitata: in questo contesto, la recente approvazione di Shingrix, un vaccino inattivato, rappresenta una possibilità di ampliamento della strategia vaccinale in pazienti in terapia immunosoppressiva che prima non potevano essere sottoposti alla vaccinazione anti-Herpes Zoster.

In conclusione, l'immunizzazione completa è stata raggiunta nel 38.3%, 41.18% e 85.71% dei pazienti vaccinati con almeno una dose rispettivamente di pneumococco (46 pazienti), meningococco (17 pazienti) ed Herpes Zoster (7 pazienti). Il ciclo completo per i vaccini sopraindicati è stato effettuato dal 22.22%, 8.64% e 7.41% del totale dei pazienti presi in esame (81 soggetti) (Grafico 2). In merito all'influenza sull'adesione vaccinale di caratteristiche demografiche quali età e sesso, l'unica differenza statisticamente significativa riguarda la vaccinazione anti-meningococco: l'88.2% dei pazienti che hanno aderito a questa vaccinazione ha infatti meno di 66 anni (OR=10.97, $p=0.003$) (Tabelle 5,6). Dai dati è emerso, inoltre, che i soggetti completamente immunizzati per meningococco presentano anche una maggior tendenza a concludere il ciclo vaccinale primario per pneumococco (OR=21.43, $p<0.001$) (Tabella 9).

TABELLE

Fasce di età	Frequenza	%
0-49	11	13.6
50-74	40	49.4
≥75	30	37.0

Sesso	Frequenza	%
M	10	12.3
F	71	87.7

Tabella 1: caratteristiche demografiche della coorte oggetto di studio

	Numero di dosi	Frequenza	Totale	Proporzione
PCV13	0	37	81	0.457
	1	27	81	0.333
	2	1	81	0.012
	NN	16	81	0.198
PPSV23	0	42	81	0.519
	1	20	81	0.247
	2	3	81	0.037
	NN	16	81	0.198

Tabella 2: numero dosi di anti-pneumococco somministrate per tipo di vaccino. NN: dati mancanti;

	Numero di dosi	Frequenza	Totale	Proporzione
MEN B	0	60	81	0.741
	1	5	81	0.062
	2	7	81	0.086
	NN	9	81	0.111
MEN ACWY	0	59	81	0.728
	1	13	81	0.160
	NN	9	81	0.111

Tabella 3: numero dosi di anti-meningococco somministrate per tipo di vaccino. NN: dati mancanti;

	Numero di dosi	Frequenza	Totale	Proporzione
ZOSTAVAX	0	70	81	0.864
	1	5	81	0.062
	NN	6	81	0.074
SHINGRIX	0	73	81	0.901
	1	1	81	0.012
	2	1	81	0.012
	NN	6	81	0.074

Tabella 4: numero dosi di anti-zoster somministrate per tipo di vaccino. NN: dati mancanti;

Predittore	Stima	SE	Z	p	aOR	CI Inferiore	CI Superiore
Intercettare	-2.87	0.737	-3.89	<.001	0.0568	0.0134	0.241
Età:							
≤66 anni -							
>66 anni	2.395	0.800	2.993	0.003	10.9705	2.2854	52.660
Sesso:							
M – F	0.286	0.825	0.346	0.729	1.3307	0.2639	6.709

Tabella 5: regressione logistica multivariata: l'età ≤66 anni è associata a maggiore probabilità di vaccinazione per meningococco;

Età		vaccinazione anti-meningococco		Totale
		0	1	
≤66 anni	Osservato	23	15	38
	% di riga	60.5 %	39.5 %	100.0 %
	% di colonna	40.4 %	88.2 %	51.4 %
>66 anni	Osservato	34	2	36
	% di riga	94.4 %	5.6 %	100.0 %
	% di colonna	59.6 %	11.8 %	48.6 %
Totale	Osservato	57	17	74
	% di riga	77.0 %	23.0 %	100.0 %
	% di colonna	100.0 %	100.0 %	100.0 %

	Valore	gdl	p
χ^2	12.0	1	<.001
N	74		

Tabella 6: test χ^2 : l'età ≤66 anni è associata a maggiore probabilità di vaccinazione per meningococco;

Predittore	Stima	SE	Z	p	OR	CI Inferiore	CI Superiore
Intercettare	-0.035	0.265	-0.13	0.895	0.966	0.574	1.62
vaccinazione anti-meningococco:							
1 – 0	2.8077	1.064	2.638	0.008	16.571	2.058	133.43

Tabella 7: regressione logistica univariata: associazione tra i pazienti vaccinati con almeno una dose di anti-meningococco e anti-pneumococco;

vaccinazione anti-pneumococco		vaccinazione anti-meningococco		Totale
		0	1	
0	Osservato	29	1	30
	% di riga	96.7 %	3.3 %	100.0 %
	% di colonna	50.9 %	5.9 %	40.5 %
1	Osservato	28	16	44
	% di riga	63.6 %	36.4 %	100.0 %
	% di colonna	49.1 %	94.1 %	59.5 %
Totale	Osservato	57	17	74
	% di riga	77.0 %	23.0 %	100.0 %
	% di colonna	100.0 %	100.0 %	100.0 %

	Valore	gdl	p
χ^2	11.0	1	<.001
N	74		

Tabella 8: test χ^2 , il 94% dei vaccinati per meningococco ha ricevuto anche pneumococco (p<0.001)

Predittore	Stima	SE	Z	p	OR	CI Inferiore	CI Superiore
Intercettare	-2.15	0.399	-5.38	<.001	0.117	0.0533	0.255
Ciclo completo							
1 – 0	3.06	0.927	3.31	<.001	21.429	3.4822	131.868

Tabella 9: regressione logistica univariata: associazione tra completamento dei cicli completi anti-meningococco e anti-pneumococco;

GRAFICI

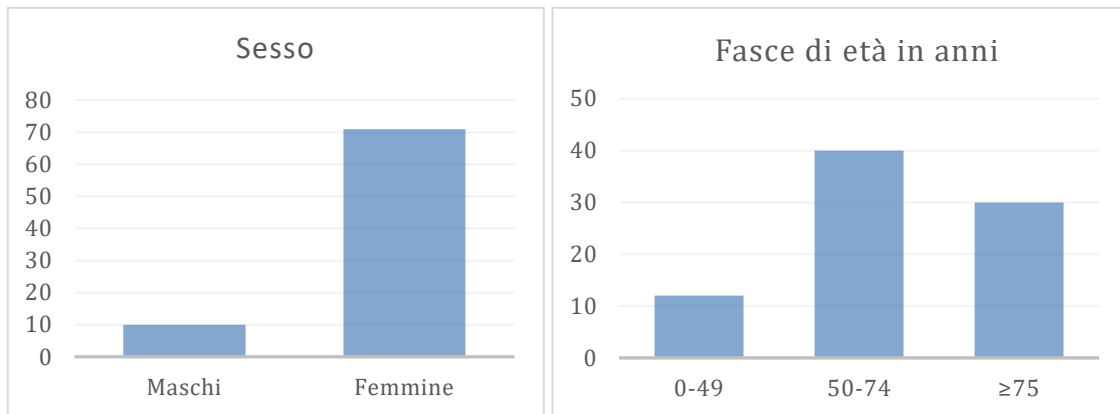


Grafico 1: caratteristiche demografiche della coorte oggetto di studio;

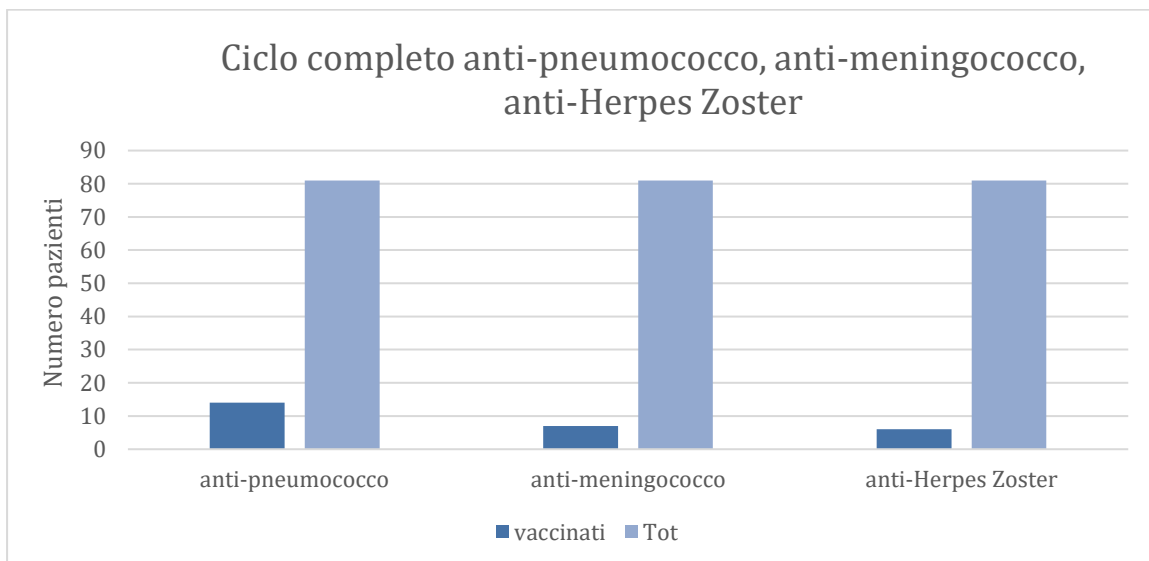


Grafico 2: numero di pazienti che hanno completato il ciclo primario per le vaccinazioni in esame;

BIBLIOGRAFIA

1. Orphanet: Systemic sclerosis [Internet]. [cited 2023 Jan 3]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=90291
2. Dieudé P, Wipff J, Guedj M, Ruiz B, Melchers I, Hachulla E, et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Nov [cited 2023 Jan 3];60(11):3447–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19877059/>
3. Jin J, Chou C, Lima M, Zhou D, Zhou X. Systemic Sclerosis is a Complex Disease Associated Mainly with Immune Regulatory and Inflammatory Genes. *Open Rheumatol J* [Internet]. 2014 Sep 30 [cited 2023 Jan 4];8(1):29–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25328554/>
4. Rugarli C. *Medicina Interna Sistemica*. Settima edizione. Edra Masson; 2015.
5. Chouri E, Servaas NH, Bekker CPJ, Affandi AJ, Cossu M, Hillen MR, et al. Serum microRNA screening and functional studies reveal miR-483-5p as a potential driver of fibrosis in systemic sclerosis. *J Autoimmun* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jan 4];89:162–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371048/>
6. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie*. Nona edizione. Edra; 2015.
7. Steen VD, Medsger TA. SEVERE ORGAN INVOLVEMENT IN SYSTEMIC SCLEROSIS WITH DIFFUSE SCLERODERMA. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jan 4];43(11):2437–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1529-0131>
8. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* [Internet]. 2016 Sep 18 [cited 2023 Jan 4];1(3):247–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28133631/>
9. Meier FMP, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Jan 4];71(8):1355–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22615460/>

10. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Jan 4];43(10 Pt 2):e279–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25179275/>
11. Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 Jan 4];13(8):461–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27381075/>
12. Nadeau SE. Neurologic Manifestations of Connective Tissue Disease. *Neurol Clin*. 2002 Feb 1;20(1):151–78.
13. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec 1;43(3):335–47.
14. Sobolewski P, Maślińska M, Wieczorek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M, et al. Systemic sclerosis - multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 4];57(4):221–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548749/>
15. Young A, Namas R, Dodge C, Khanna D. Hand Impairment in Systemic Sclerosis: Various Manifestations and Currently Available Treatment. *Curr Treatm Opt Rheumatol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Jan 4];2(3):252–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28018840/>
16. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Jan 4];75(1):103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25165035/>
17. Walker UA, Clements PJ, Allanore Y, Distler O, Oddis C v., Khanna D, et al. Muscle involvement in systemic sclerosis: points to consider in clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jan 4];56(suppl_5):v38–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992167/>
18. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int* [Internet]. 2017

- Jan 1 [cited 2023 Jan 4];37(1):75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497313/>
19. Vacca A, Meune C, Gordon J, Chung L, Proudman S, Assassi S, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 4];53(7):1172–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24241036/>
 20. Swisher JW, Kailash S, Swisher JW, Kailash S. Advances in Management of Pulmonary Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. *New Insights into Systemic Sclerosis [Working Title]* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2023 Jan 4]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
 21. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Jan 4];44(6):687–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613774/>
 22. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47.
 23. Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Jan 4];74(6):1188–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24442885/>
 24. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jan 4];73(7):1301–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538094/>
 25. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jun 27 [cited 2023 Feb 7];380(26):2518–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112379/>

26. Sclerosi sistemica - Disturbi del tessuto muscoloscheletrico e connettivo - Manuali MSD Edizione Professionisti [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-del-tessuto-muscoloscheletrico-e-connettivo/patologie-reumatiche-autoimmuni/sclerosi-sistemica#v37724395_it
27. Gatta L, Scarpignato C, McCallum RW, Lombardo L, Pimentel M, D'Inca R, et al. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jan 4];45(5):604–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078798/>
28. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, Corrigan ML, Coughlin KL, Shatnawei A, et al. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2023 Jan 4];49(7):559–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25992813/>
29. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 Jun 25 [cited 2023 Jan 4];311(24):2490–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25058083/>
30. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 4];378(9790):498–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21777972/>
31. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Jan 14];69(5):1067–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029745/>
32. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Faccio V, Puppo F, Durando P, et al. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*

- [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2023 Jan 4];12(3):632. Available from: [/pmc/articles/PMC4964666/](#)
33. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 4];145. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218860/>
 34. Vaccinazioni per gruppi di popolazione: gruppi a rischio [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/GruppiRischio>
 35. Infezioni da pneumococco - Malattie infettive - Manuali MSD Edizione Professionisti [Internet]. [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/cocchi-gram-positivi/infezioni-da-pneumococco>
 36. Berical AC, Harris D, dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and Perspective. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jan 4];13(6):933–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088424/>
 37. Feldman C, Anderson R. Recent advances in the epidemiology and prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections. *F1000Res* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 4];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411353/>
 38. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Jan 4];137:6–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605214/>
 39. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. 2017;
 40. Thomas RE. Pneumococcal Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in Those 65 and Older: Rates of Detection, Risk Factors, Vaccine Effectiveness, Hospitalisation and Mortality. *Geriatrics (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jan 4];6(1):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557406/>
 41. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2014

- [cited 2023 Jan 4];66(7):990–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470378/>
42. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2023 Jan 4];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734097/>
 43. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Jan 4];23(1):50–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463418/>
 44. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. | *The Journal of Rheumatology* [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://www.jrheum.org/content/34/2/272.long>
 45. Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647745/>
 46. Esposito S, Bonanni P, Maggi S, Tan L, Ansaldi F, Lopalco PL, et al. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid). *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2016 Jul 2 [cited 2023 Jan 4];12(7):1777. Available from: </pmc/articles/PMC4964839/>
 47. Gabutti G, Stefanati A, Kuhdari P. Epidemiology of Neisseria meningitidis infections: case distribution by age and relevance of carriage. *J Prev Med Hyg* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Jan 4];56(3):E116. Available from: </pmc/articles/PMC4755119/>
 48. Malattie meningococciche - Malattie infettive - Manuali MSD Edizione Professionisti [Internet]. [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/cocchi-e-coccobacilli-gram-negativi/malattie-meningococciche?query=meningococco>

49. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jan 4];79(1):39–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31413005/>
50. Barahona-Correa JE, de la Hoz A, López MJ, Garzón J, Allanore Y, Quintana-López G. Infections and systemic sclerosis: an emerging challenge. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jan 4];27:62–84. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-reumatologia-english-edition--474-articulo-infections-systemic-sclerosis-an-emerging-S2444440520300030>
51. Hsu CY, Ko CH, Wang JL, Hsu TC, Lin CY. Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: a nationally representative cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 Oct 12 [cited 2023 Jan 4];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31604447/>
52. Murdaca G, Noberasco G, Olobardi D, Lunardi C, Maule M, Delfino L, et al. Current Take on Systemic Sclerosis Patients’s Vaccination Recommendations. *Vaccines* 2021, Vol 9, Page 1426 [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2023 Jan 4];9(12):1426. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/12/1426/htm>
53. Ansaldi F, Trucchi C, Alicino C, Paganino C, Orsi A, Icardi G. Real-World Effectiveness and Safety of a Live-Attenuated Herpes Zoster Vaccine: A Comprehensive Review. *Adv Ther* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Jan 4];33(7):1094–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27262452/>
54. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 May 28 [cited 2023 Jan 4];372(22):2087–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916341/>
55. Ilyas S, Chandrasekar PH. Preventing Varicella-Zoster: Advances With the Recombinant Zoster Vaccine. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jan 4];7(7). Available from: [/pmc/articles/PMC7392035/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/347392035/)

56. Ministero della Salute DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE
SANITARIA A ASSESSORATI ALLA SANITÀ PROVINCE AUTONOME
TRENTO E BOLZANO LORO SEDI PROTEZIONE CIVILE VIA ULPIANO 11-
00193 ROMA.

RINGRAZIAMENTI

Al termine di questo lungo percorso, mi preme ringraziare tutti coloro che hanno contribuito alla stesura di questo testo e che negli anni mi sono sempre stati accanto con pazienza ed entusiasmo.

Ringrazio il mio Relatore Professore Giuseppe Murdaca per avermi dato l'opportunità di scrivere questo testo e per la gentilezza e l'entusiasmo che ha sempre manifestato durante le nostre conversazioni.

Ringrazio il Professore Andrea Orsi, correlatore di questa tesi, per il suo fondamentale contributo.

Ringrazio la Dott.ssa Erica Baldoni per la minuziosa opera di revisione e per l'analisi statistica; cara Erica, sono davvero contenta che ci siamo incontrate, il lavoro svolto insieme è stato proficuo e divertente. Questa è la tua prima tesi come correlatrice, ti auguro di proseguire la tua carriera con immutato entusiasmo. Grazie per la tua dedizione!

Ringrazio Marco per l'infinita pazienza nel sopportarmi: so di avere un pessimo carattere e di averti parecchio trascurato in queste settimane. Vorrei sottolineare come, in realtà, l'averti spesso escluso dalle mie vicende universitarie ti sarà stato di sicuro giovamento, dato che non sei per niente ansioso!

Ringrazio Luisa per l'affetto che non mi fa mai mancare e per il tifo costante che fa per me, in ogni ambito della mia vita. Sei la miglior supporter che si possa desiderare. Ti voglio bene!

Ringrazio Linda per le nostre conversazioni mediche, quando partiamo non ci ferma più nessuno! Non mollare, ma non esagerare!

E ancora grazie a Luisa, Linda e Roberto per questi anni di urgenze insieme. Oggi termina, se non per sempre almeno per un lungo periodo, il mio impegno nella copertura 118. Grazie per aver sopportato i miei modi dispotici. Grazie per esservi messi al servizio della comunità, che è la nostra comunità, con passione e costanza.

Grazie a Lisa, saggia amica e compagna di università, mio faro nella notte. Grazie per tutti i tuoi consigli, per tutti i messaggi, per il tuo modo di fare tipico di chi, come noi, ha un po' più di esperienza e non si lascia intimorire o abbindolare.

Grazie a Miriam per tutti i pettegolezzi di cui mi hai messo al corrente, per le nostre chiacchiere tra una lezione e l'altra e a volte anche in mezzo, per il tuo affetto. Non mollare e fatti coraggio!

Grazie a Cristian, per i nostri duetti violinistici e per la profonda stima e rispetto che ha sempre manifestato nei confronti miei e della mia scelta di intraprendere una così nobile quanto difficile professione.

Grazie a tutti i medici strutturati e specializzandi che in questi anni si sono dimostrati gentili con me, siete tanti e vi porto tutti nel cuore.

Grazie a Gabriella, Flavia, Ludovica, Martina, Francesca, Agalya e a tantissimi altri compagni e compagne di corso con cui in questi anni ho scambiato un saluto, un sorriso, un consiglio.

L'ultimo ringraziamento, il più commovente, va a mia mamma. Grazie per aver atteso con pazienza questo momento, rassegnandoti a lasciarmi fare di testa mia.

Grazie per questi ultimi 15 anni di vita, da sole, insieme.

Camilla