



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

**“La vaccinazione nel paziente con Sclerosi  
Sistemica: l’esperienza dell’IRCCS Policlinico  
San Martino”**

**Relatore**

Prof. Giuseppe Murdaca

**Candidata**

Elena Dellacasagrande

**Correlatori**

Prof. Andrea Orsi,

Dott.ssa Francesca Stella

*anno accademico 2023/2024*

# Indice

<b>Indice.....</b>	<b>2</b>
<b>1 Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Sclerosi Sistemica.....</b>	<b>5</b>
2.1 Epidemiologia.....	6
2.2 Eziopatogenesi.....	7
2.3 Clinica.....	8
2.3.1 Fenomeno di Raynaud.....	8
2.3.2 Cute.....	10
2.3.3 Apparato Gastroenterico.....	12
2.3.4 Apparato Respiratorio.....	13
2.3.5 Cuore.....	13
2.3.6 Rene.....	14
2.3.7 Apparato Muscolo-scheletrico.....	14
2.4 Diagnosi.....	14
2.5 Terapia.....	15
<b>3 La vaccinazione nel paziente immunocompromesso.....</b>	<b>17</b>
3.1 La vaccinazione anti-influenzale.....	21
3.2 La vaccinazione anti-Covid-19.....	23
<b>4 Studio.....</b>	<b>27</b>
4.1 Introduzione.....	27
4.2 Obiettivi dello Studio.....	29
4.3 Materiali e metodi.....	29
4.4 Risultati.....	30
4.4.1 Caratteristiche demografiche ed epidemiologiche.....	30
4.4.2 Vaccinazione anti-influenzale.....	32
4.4.3 Vaccinazione anti-Covid-19.....	37

4.4.4	Vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19 per la stagione 2023-2024.....	43
4.5	Discussione .....	44
4.6	Limiti .....	46
4.7	Conclusioni .....	46
<b>5</b>	<b>Tabelle.....</b>	<b>48</b>
5.1	Vaccinazione anti-influenzale.....	48
5.1.1	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per età dei pazienti .....	48
5.1.2	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per sesso dei pazienti .....	52
5.1.3	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per provider di vaccinazione .....	54
5.1.4	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per tipologia di vaccino somministrato .....	57
5.2	Vaccinazione anti-Covid-19 .....	57
5.2.1	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per età dei pazienti .....	57
5.2.2	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per sesso dei pazienti .....	61
5.2.3	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per provider di vaccinazione .....	63
5.2.4	Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per tipologia di vaccino somministrato .....	67
5.3	Vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19 per la stagione 2023-2024.....	67
<b>6</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>74</b>

# 1 Abstract

La Sclerosi Sistemica è una patologia autoimmune reumatica caratterizzata da alterata risposta immunitaria, vasculopatia e fibrosi dovuta all'eccessiva deposizione di collagene a carico di multipli organi. Se ne distingue una forma cutanea Limitata e una Diffusa.

Per il paziente affetto da Sclerosi Sistemica le vaccinazioni sono un utile e sicuro strumento alla lotta delle infezioni, essendo immunocompromesso e quindi maggiormente suscettibile alle infezioni e alle complicanze che ne derivano.

Lo studio valuta l'adesione alla vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19 in una coorte di 67 pazienti con Sclerosi Sistemica per tre stagioni consecutive. Lo scopo è fornire un'analisi puntuale e aggiornata della copertura vaccinale e valutare se esistono caratteristiche che correlano in maniera statisticamente significativa con l'accettazione del vaccino.

Per la vaccinazione anti-influenzale la copertura vaccinale si attesta tra il 64,18% e il 61,19%, risultando inferiore all'obiettivo del 75% del PNPV 2023-2025. I pazienti con età pari o superiore a 65 anni dimostrano una correlazione statisticamente significativa con la maggiore adesione alla vaccinazione, così come è statisticamente significativa la scelta del provider di vaccinazione, con preferenza del proprio Medico Curante.

Per la vaccinazione anti-Covid-19 si ha un netto calo della copertura vaccinale, dal 92,54% per il ciclo primario al 28,36% per il terzo booster vaccinale.

Il provider di vaccinazione correla statisticamente con la maggiore adesione: una elevata percentuale di pazienti per il ciclo primario e per il primo booster si sono vaccinati presso strutture appositamente adibite durante l'emergenza pandemica, mentre per il secondo e terzo booster è aumentata la percentuale di vaccinati presso le farmacie.

I risultati ottenuti rispetto ai provider, sia per influenza che per Covid-19, dimostrano la necessità di implementare attivamente l'offerta vaccinale in relazione alla fiducia e comodità del paziente.

## 2 Sclerosi Sistemica

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia autoimmune reumatica appartenente al gruppo delle connettiviti, insieme ad altre condizioni quali il Lupus Eritematoso Sistemico, la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi, la Sindrome di Sjögren e la Polimiosite-Dermatomiosite.

La Sclerosi Sistemica è una malattia con interessamento sistemico, caratterizzata da tre principali alterazioni: gli infiltrati infiammatori, dovuti ad alterazione della risposta immunitaria sia cellulare sia umorale; la vasculopatia del microcircolo e delle arterie muscolari di piccolo calibro; la fibrosi interstiziale, dovuta a deposizione di collagene e altri componenti della matrice connettivale a carico di cute e organi viscerali, quali apparato gastroenterico, cuore, reni, polmoni, muscoli.

I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica mostrano una notevole variabilità nella presentazione clinica e nell'evoluzione della patologia, tale da spiegarne la classificazione in due principali sottogruppi: Sclerosi Sistemica a sclerosi cutanea diffusa (dcSSc) e a sclerosi cutanea limitata (lcSSc). Esiste un'ulteriore condizione denominata SSc *sine sclerodermia* (7% dei casi) e infine può verificarsi la Sindrome da Overlap, per coesistenza di due distinte connettiviti.

Entrambi i sottogruppi, forma Diffusa e forma Limitata, esordiscono con il fenomeno di Raynaud, ma nella prima si ha un breve intervallo di tempo (<1 anno) tra questo e la comparsa di sclerosi cutanea, mentre nella seconda l'intervallo di tempo è lungo.

La forma Diffusa è caratterizzata inoltre da interessamento precoce degli organi interni, da sclerosi cutanea diffusa, presenza di megacapillari e aree avascolari osservabili alla capillaroscopia, e positività per autoanticorpi più specifici quali anti-topoisomerasi I (anti-Scl 70), anti-fibrillarina, anti-RNA polimerasi I e III.

La forma Limitata è invece caratterizzata da sclerosi cutanea limitata alle dita, al volto, alle mani e agli avambracci, ipertensione polmonare tardiva, megacapillari osservabili alla capillaroscopia, presenza di anticorpi anti-centromero (ACA) principalmente e anti-Th/To in percentuale minore.

La tabella riassume le caratteristiche dei due sottogruppi. (Valesini e Valentini 2018)

	<b>Forma Limitata (lcSSc)</b>	<b>Forma Diffusa (dcSSc)</b>
<b>Fenomeno di Raynaud</b>	Lungo intervallo di tempo tra l'esordio del fenomeno di Raynaud e l'esordio della Sclerosi cutanea	Intervallo di tempo inferiore a 1 anno
<b>Cute</b>	Sclerosi cutanea limitata a dita, volto, mani, avambracci	Sclerosi della cute del tronco e degli arti
<b>Organi Interni</b>	Interessamento tardivo	Interessamento precoce
<b>Capillaroscopia</b>	Megacapillari	Megacapillari e aree avascolari
<b>Anticorpi specifici</b>	Ab Anti-centromero	Ab Anti-Topoisomerasi 1

*Tabella 1 Caratteristiche delle forme Limitata e Diffusa della SSc*

## 2.1 Epidemiologia

L'incidenza globale della Sclerosi Sistemica è di 1:10'000. (C.I. Efrimescu 2022)

La prevalenza in Europa varia da 7,2 su 100'000 abitanti in Norvegia nel 2009 a 33,9 su 100'000 abitanti in Italia nel 2004. In Nord America nel 2003 è leggermente più elevata, con un valore di 13,5 su 100'000 negli Usa e 44,3 su 100'000 in Quebec. Queste variazioni sono altresì influenzate dalla diversa analisi clinica dei dati nelle differenti aree geografiche. (Bergamasco, et al. 2019)

La patologia può colpire soggetti di qualsiasi età e genere, tuttavia è dimostrato un picco d'esordio tra la terza e la quinta decade e una maggiore incidenza nel sesso femminile. (C.I. Efrimescu 2022) Il rapporto F:M ha un range da 3:1 a 15:1. (Valesini e Valentini 2018) e l'età media alla diagnosi è più bassa nelle donne rispetto agli uomini, con 49 e 58 anni rispettivamente. (Bergamasco, et al. 2019)

Non è presente una evidente predisposizione familiare, mentre sono descritti casi di maggior prevalenza nei soggetti esposti a fattori ambientali, quali polveri di silicio, solventi organici e epossiresine. (Valesini e Valentini 2018)

I fattori di rischio della Sclerosi Sistemica includono il sesso femminile, l'impianto di protesi in silicone al seno, l'etnia nativo-americana o afro-americana, la precedente chemioterapia con Bleomicina o Gemcitabina, l'utilizzo di Gadolinio in pazienti con insufficienza renale e, come detto, l'esposizione a polveri di silicio e solventi organici. (C.I. Efrimescu 2022)

Per quanto riguarda la mortalità della SSc, un tempo era prevalentemente causata dall'associarsi della crisi renale sclerodermica (CSR), ma tale crisi è adesso correttamente trattata con Ace inibitori. Pertanto attualmente la maggior causa di morte è l'interstiziopatia polmonare (ILD), insieme con la patologia cardiaca e l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). (C.I. Efrimescu 2022)

## 2.2 Eziopatogenesi

L'eziologia della Sclerosi Sistemica non è nota, ma sono implicati fattori sia genetici sia ambientali, tra i quali una predisposizione di tipo HLA, l'esposizione ai fattori di rischio sopra citati, e a virus come Parvovirus B19, Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV). (Truchetet, Brembilla and Chizzolini 2021)

Secondo alcuni autori il primo evento patogenetico risulta essere il danno endoteliale, seguito dalla risposta autoimmunitaria, per finire con la deposizione fibrotica. (Rosendahl, Schönborn and Krieg 2022). Secondo altri, il primo evento risulterebbe essere l'attivazione del Sistema Immunitario. Ad ogni modo, dalla correlazione di questi tre processi trae origine la patologia. (Truchetet, Brembilla and Chizzolini 2021)

- I. *Danno vascolare*: proliferazione dell'intima delle arterie digitali e dilatazione capillare con aumento della permeabilità vasale e distruzione dei capillari stessi. Le cause della microangiopatia sono sconosciute; il perpetuarsi della risposta infiammatoria determina il rilascio di mediatori infiammatori, i quali insieme all'aggregazione piastrinica portano al rilascio di fattori piastrinici come TGF $\beta$  e PDGF che inducono la fibrosi periavventiziale. L'esito è quello di una vasculopatia proliferativa e obliterante. (Kumar, Abbas e Aster 2017)
- II. *Autoimmunità*: i linfociti Th2 e Th17 si ritrovano negli infiltrati tissutali e nella cute, e sono aumentati anche nel torrente ematico. Le

citochine che producono, rispettivamente IL-4, IL-13 e IL-17, hanno un ruolo pro-infiammatorio e pro-fibrotico. (Sierra-Sepúlveda, et al. 2019). Per quanto concerne l'attivazione delle cellule B, anche queste sono riscontrate a livello cutaneo in fase precoce della malattia. Gli anticorpi prodotti con importante valore diagnostico e prognostico sono di tipo ANA (Anticorpi anti-nucleo): i più frequenti sono Anticorpi anti-centromero (ACA), Anticorpi anti-topoisomerasi I (ATA) e Anticorpi anti-RNA polimerasi III (ARA). I pazienti tipicamente presentano un Autoanticorpo dominante su tutti gli altri. (Beesley, et al. 2023)

Gli Anticorpi ATA sono associati a una più alta mortalità, seguiti dagli Anticorpi ARA. (Thoreau, Chaigne e Mouthon 2022)

III. *Fibrosi*: il processo fibrotico che si sviluppa nella SSc richiama il processo di cicatrizzazione delle ferite. In questo caso però i miofibroblasti attivati continuano a produrre matrice extracellulare (ECM), senza rispondere ai segnali apoptotici, essendovi una disregolazione con aumento dei mediatori anti-apoptotici.

Tra i vari mediatori infiammatori e profibrogenici, importante il ruolo di TGF- $\beta$  che induce la proliferazione, migrazione e differenziazione fibroblastica. (Truchetet, Brembilla and Chizzolini 2021). I miofibroblasti persistendo in stato attivato continuano a produrre matrice e TGF- $\beta$ ; la deposizione di matrice è inoltre alimentata dalla mancata degradazione della stessa. L'esito è una fibrosi cronica che causa danno tissutale irreversibile. (Rosendahl, Schönborn and Krieg 2022)

## **2.3 Clinica**

### **2.3.1 Fenomeno di Raynaud**

Il fenomeno di Raynaud (Raynaud's Phenomenon, RP) è presente nel 95% dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica, rappresentando spesso la prima

manifestazione clinica della patologia. (Nawaz, et al. 2022) Esso può precedere anche di molti anni le manifestazioni negli altri organi, specialmente per quanto riguarda la forma lcSSc, come inizialmente detto. (Maciejewska, et al. 2022)

Il fenomeno di Raynaud è dovuto a un transitorio vasospasmo a livello acrale, soprattutto alle dita delle mani, in risposta a stimoli quali il freddo e lo stress. Si caratterizza principalmente di tre fasi:

- I. *Fase ischemica*: classico pallore delle dita in risposta alla vasocostrizione;
- II. *Fase cianotica*: fase della deossigenazione dei tessuti, caratterizzata da un colore bluastro;
- III. *Fase iperemica*: colore rosso dovuto alla riperfusione.

Inoltre, altre aree possibilmente interessate sono le dita dei piedi, le labbra, il naso, le orecchie e i capezzoli.

Il fenomeno di Raynaud può essere primario (Malattia di Raynaud), e in questo caso esordisce prima dei trent'anni, o secondario ad altre patologie, in particolare connettiviti, tra cui appunto la Sclerosi Sistemica. (Stringer e Femia 2018) (Hughes, et al. 2020)

Nella forma secondaria a SSc, il fenomeno di Raynaud può essere bi-fasico, mancando la fase iperemica; è spesso più doloroso del primitivo e può esitare in ulcerazioni digitali e gangrena. (Pauling, Hughes e Pope 2019). Sono caratteristiche le cicatrici residue "a morso di ratto". (Valesini e Valentini 2018)

È senza dubbio importante l'utilizzo della videocapillaroscopia, in quanto permette l'attività di diagnostica differenziale tra RP primario e secondario, evidenziando il cosiddetto "*scleroderma pattern*". (Smith, et al. 2020)

Siccome il fenomeno di Raynaud nell'ambito della Sclerosi Sistemica causa notevole dolore con parestesia, oltre ad avere esiti invalidanti, è necessario trattarlo seguendo le linee guida 2016 EULAR/EUSTAR (European League Against Rheumatism/European Scleroderma Trials and Research Group) o 2016 BSR (British Society for Rheumatology). (Fernández-Codina, Cañas-Ruano e Pope 2019)



**Figura 1** Fenomeno di Raynaud: fase ischemica  
(Brown, et al. 2021)

### 2.3.2 Cute

L'interessamento cutaneo nella Sclerosi Sistemica inizia a livello distale digitale ed evolve in tre fasi: edematosa, sclerotica e atrofica.

La prima è il risultato della vasculopatia e dell'infiammazione e determina le cosiddette *puffy fingers* (dita tumefatte). Progressivamente la deposizione di collagene porta a ispessimento e indurimento della cute (sclerosi) con eventuale contrattura articolare, per via dell'aumentata adesione cutanea ai piani sottostanti. Infine, con gli anni, l'esito è quello dell'atrofia con graduale ammorbidimento della cute, ma che appare comunque aderente ai piani sottostanti e assottigliata. Il 25% dei pazienti può inoltre sviluppare calcificazioni cutanee dolorose e predisponenti all'ulcerazione.

A livello della bocca è caratteristica la microstomia, ovvero la ridotta apertura della rima orale, e la microcheilia, cioè l'assottigliamento delle labbra. Altre manifestazioni visibili sono la melanodermia e le telangectasie.

Nella forma Localizzata, la sclerosi cutanea è confinata alle estremità, al viso e al collo; nella forma Diffusa, invece, si ha una progressione rapida in senso disto-proximale. Per valutare la progressione fibrotica si utilizza lo score cutaneo di Rodnan modificato (mRSS- modified Rodnan Skin Score). Questo è utile, inoltre, per seguire l'andamento della patologia nel tempo e per valutarne la risposta alla terapia. (Volkman, Andréasson and Smith 2023) (Starnoni, et al. 2021) (Herrick, Assassi and Denton 2022) (Valesini e Valentini 2018)

La piccola percentuale di casi di SSc *sine scleroderma* comprende due varianti: SSc con interessamento viscerale senza alcuna manifestazione cutanea, oppure SSc con interessamento viscerale insorto prima della manifestazione cutanea. (Kucharz e Kopeć-Mędrek 2016)



**Figura 2** Deformità in flessione "ad artiglio" per estesa fibrosi sottocutanea, e ulcere cutanee dovute a ischemia (Kumar, Abbas e Aster 2017)



*Figura 3 Microcheilia e telangectasie (Adebajo e Dunkley 2018)*

### **2.3.3 Apparato Gastroenterico**

Nel 90% dei pazienti con Sclerosi Sistemica si realizza l'interessamento gastrointestinale; questo esordisce precocemente, ha un andamento progressivo e determina aumentata morbilità e mortalità, oltre ad importante riduzione della qualità di vita. Può essere colpito qualsiasi tratto del tubo digerente, a volte in multiple sedi contemporaneamente. La patogenesi è complessa e riconosce 3 fasi: neuropatia autonoma, fibrosi e atrofia muscolare della parete.

L'esofago è affetto nella maggior parte dei pazienti, causando sintomatologia da reflusso gastroesofageo. A livello dello stomaco, invece, si verifica gastroparesi, che determina sazietà precoce, nausea e vomito. La dismotilità dell'intestino tenue causa distensione addominale e gonfiore, l'interessamento colico si manifesta con costipazione, e a livello ano-rettale possono verificarsi incontinenza fecale e prolasso rettale.

Nonostante l'ampia varietà di sintomi, il trattamento è scarso, per lo più sintomatico. (Volkman and McMahan 2022) (Nassar, et al. 2022) (Valesini e Valentini 2018)

### **2.3.4 Apparato Respiratorio**

Nella Sclerosi Sistemica i polmoni sono frequentemente colpiti da interstiziopatia polmonare (ILD, Interstitial Lung Disease), fattore prognostico negativo per la sopravvivenza del paziente. È tanto frequente da far parte dei criteri diagnostici della SSc stessa, insieme all'ipertensione arteriosa polmonare (PAH), altra manifestazione osservabile nell'apparato respiratorio.

Istologicamente il pattern più frequente di questa interstiziopatia è di tipo NSIP (Non Specific Interstitial Pneumonia), con lesioni infiammatorie e fibrotiche, mentre è meno frequente il pattern di tipo UIP (Usual Interstitial Pneumonia), con fibrosi a nido d'ape. La lesione istologica non è però indicativa dell'outcome: questo è influenzato dalla gravità all'esordio e dalla progressiva riduzione della DLCO (diffusione alveolo-capillare del CO). La patologia può risultare asintomatica, nonostante il riscontro di crepitii velcro-like all'auscultazione, o con sintomi poco specifici, quali dispnea da sforzo, astenia e tosse secca. La diagnosi si avvale principalmente di radiografia del torace, HRCT (TC torace ad alta risoluzione) e DLCO. (Giacomelli, et al. 2017) (Cottin and Brown 2019)

L'ipertensione arteriosa polmonare è dovuta, invece, a vasculopatia delle arterie polmonari di piccolo e medio calibro. Determina scompenso cardiaco destro, comportando elevata mortalità. (Argula, Ward and Feghali-Bostwick 2019)

### **2.3.5 Cuore**

Nella Sclerosi Sistemica la patologia cardiaca può essere primaria o secondaria. Primaria, se dovuta all'interessamento diretto del tessuto cardiaco da parte della sclerosi: può manifestarsi acutamente con scompenso cardiaco, miocardite fulminante, oppure difetti di conduzione asintomatici, aritmie ventricolari e disfunzione diastolica. È dovuta alla fibrosi a carico del cuore. La prognosi è infausta. Secondaria, invece, quando consegue all'interessamento sclerodermico di altri organi, quali il polmone, come precedentemente illustrato. (Bruni and Ross 2021) (Sobolewski, et al. 2019)

### **2.3.6 Rene**

Il coinvolgimento renale può manifestarsi fino nel 50% dei casi. La complicanza più temuta è la crisi renale sclerodermica (SRC), la cui mortalità è diminuita negli anni grazie al trattamento corretto con ACE inibitori, ma è rimasta comunque importante. La crisi si manifesta con insufficienza renale acuta, ipertensione maligna, disturbi visivi, cefalea ed eventualmente edema polmonare acuto. A livello laboratoristico si verifica un acuto rialzo della creatinina sierica. La causa della SRC è la vasocostrizione intrarenale con ischemia. (Scheen, et al. 2023)

### **2.3.7 Apparato Muscolo-scheletrico**

SScAM è la miopatia associata a Sclerosi Sistemica: si intende qualsiasi disturbo muscolare riferito dal paziente e verificato dal medico tramite esame obiettivo, valutazione della CK sierica, elettromiografia, risonanza magnetica, ed eventualmente biopsia muscolare. Clinicamente può presentarsi con debolezza muscolare, mialgia, astenia. È più frequente nella forma dcSSc. (Chaigne, Léonard-Louis and Mouthon 2022)

Per quanto riguarda l'interessamento articolare, esso può essere anche la prima manifestazione della Sclerosi Sistemica. Come precedentemente accennato, la progressione della fibrosi può determinare deformazioni articolari con rigidità, ristretta mobilità e contrattura. Possono inoltre manifestarsi artriti non erosive principalmente a carico delle articolazioni metacarpofalangee, del polso, ginocchia e interfalangee prossimali e distali della mano. A livello tendineo sono frequenti le tenosinoviti, a livello osseo l'acroosteolisi delle falangi distali su base ischemica. I pazienti con Sclerosi Sistemica hanno inoltre un rischio osteoporotico aumentato. (Sobolewski, et al. 2019)

## **2.4 Diagnosi**

La diagnosi precoce è un requisito importante per il corretto trattamento della Sclerosi Sistemica, in quanto permette di intervenire prima che alcune condizioni risultino irreversibili. (Di Battista, et al. 2023)

Per la diagnosi si utilizzano i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism del 2013; i criteri sono utilizzabili solo in presenza di sclerodattilia:

- I. Ispessimento della cute delle dita di entrambe le mani che si estende prossimalmente alle articolazioni metacarpofalangee. (valore 9)
- II. Ispessimento della cute delle dita  
Di cui sotto criteri: *puffy fingers* (valore 2), sclerodattilia distalmente alle metacarpofalangee ma prossimale alle interfalangee (valore 4)
- III. Lesioni dei polpastrelli  
Di cui sotto criteri: ulcere (valore 2), cicatrici di tipo pitting scars (valore 3)
- IV. Telangectasie (valore 2)
- V. Pattern capillaroscopico sclerodermico (valore 2)
- VI. PAH o ILD (valore 2 per ciascuno; valore massimo attribuibile 2)
- VII. Fenomeno di Raynaud (valore 3)
- VIII. Autoanticorpi correlati alla SSc: Ab Anti-centromero, Ab Anti-topoisomerasi, Ab Anti-RNA polimerasi III (valore 3 per ciascuno; valore massimo attribuibile 3)

Il primo punto da solo consente di fare diagnosi, essendo questa soddisfatta da un valore maggiore o uguale a 9. (van den Hoogen, et al. 2013) (Valesini e Valentini 2018)

## 2.5 Terapia

Il trattamento non farmacologico mira ad implementare la qualità di vita del paziente con Sclerosi Sistemica. Innanzitutto, è corretto evitare l'esposizione al freddo, col fine di prevenire il fenomeno di Raynaud, smettere di fumare ed effettuare attività fisica di tipo aerobico. (Parodis, et al. 2023)

Prima di iniziare la terapia farmacologica è necessario stratificare il paziente secondo classi di rischio e inquadrare l'interessamento attivo d'organo, per poterlo trattare specificatamente. Il trattamento precoce può modificare il decorso naturale della malattia; occorre intervenire sulle singole manifestazioni d'organo, e in caso di

elevata severità si può ricorrere al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (HCST), per aumentare la sopravvivenza del paziente.

Per la terapia della fibrosi cutanea si possono utilizzare vari immunosoppressori: 25 mg di Metotrexato a settimana sono spesso prescritti per la forma dcSSc, Ciclofosfamide può essere somministrato per via orale o endovenosa, ma nella pratica clinica la prima linea è rappresentata dal Micofenolato Mofetile (MMF), il quale viene scelto soprattutto perché dà risultati positivi anche sull'interstiziopatia polmonare. Sono stati inoltre studiati vari farmaci biologici come Rituximab (anti-CD20) e Tocilizumab (anti-IL6), che vengono impiegati in caso di fallimento degli immunosoppressori.

Come detto, MMF è la prima linea anche per SSc-ILD, seguito da Ciclofosfamide; HCST può essere considerato per dcSSc conILD refrattaria alla terapia immunosoppressiva, e un farmaco antifibrotico utilizzato per la Fibrosi Polmonare Idiopatica, Nintedanib, inibitore di FGFR (recettore del fattore di crescita dei fibroblasti) e delle tirosin-chinasi intracellulari, ha dimostrato di rallentare il decremento della capacità vitale forzata (FVC) del polmone.

Per il fenomeno di Raynaud, la prima linea di trattamento è rappresentata dalla Nifedipina, calcio-antagonista diidropiridinico; inoltre, gli inibitori della fosfodiesterasi 5, come Sildenafil, possono essere utilizzati, aumentando la disponibilità di NO. (Pope, et al. 2023) (Bukiri and Volkmann 2022)

### **3 La vaccinazione nel paziente**

#### **immunocompromesso**

Il termine “immunocompromesso” si riferisce a un’alterazione in senso deficitario del sistema immunitario. Tra i pazienti immunocompromessi rientrano coloro che assumono terapia steroidea a lungo termine, ovvero per più di tre mesi, o a dose elevata, superiore a 0,5 mg/kg/die, o terapia immunosoppressiva. Rientrano inoltre, i pazienti che hanno effettuato trapianto di organo solido o di cellule staminali ematopoietiche, pazienti con tumore solido sottoposti a chemioterapia negli ultimi 5 anni, con tumore ematologico indipendentemente dal tempo trascorso dalla diagnosi e dal trattamento, e i pazienti con immunodeficienze primarie. Ancora, i pazienti con AIDS, immunodeficienza acquisita in seguito a infezione da virus HIV.

Di conseguenza, il paziente immunocompromesso ha un rischio infettivo maggiore (Azoulay, et al. 2020) (Bertini Jr, Khawaja e Sheshadri 2022)

Avendo un sistema immunitario debole, infatti, questi pazienti sono a rischio di sviluppare sepsi in seguito a infezione, così come di incorrere in complicanze infettive sia comuni, sia rare. Inoltre, la diagnosi eziologica in questi pazienti è complessa; il paziente potrebbe altresì non avere i tipici sintomi dell’infezione, ritardando anche la diagnosi clinica. (Azoulay, et al. 2020) (McGrath, Broadhurst e Roman 2020) (See 2022)

È necessario vaccinare il paziente immunocompromesso nei confronti degli agenti patogeni comuni, per limitare in primis il rischio infettivo. Tuttavia, essendo deficitaria la risposta dell’organismo al patogeno, sarà ridotta anche la risposta immunitaria nei confronti del vaccino. Questo rende l’immunizzazione meno efficace rispetto al paziente immunocompetente. (See 2022)

L’efficacia vaccinale è spesso misurata utilizzando come surrogato dell’endpoint primario la risposta umorale, che determina, insieme con l’immunità cellulare, l’immunogenicità del vaccino. Questa risposta immune, però, può correlare o meno con l’efficacia clinica del vaccino; questo è da ricordare per l’interpretazione delle evidenze sulle raccomandazioni vaccinali. (Furer, et al. 2020)

I pazienti con AIIRD, patologia reumatica autoimmune infiammatoria, hanno un rischio infettivo aumentato, dovuto alla patologia autoimmune stessa, alle comorbidità e alla terapia immunosoppressiva a cui vengono sottoposti, tra cui glucocorticoidi e DMARDs. Questi ultimi sono “disease-modifying antirheumatic drugs”, ovvero farmaci antireumatici modificanti il decorso della malattia. La vaccinazione nei pazienti AIIRD è importante e riduce il tasso di ricovero in ospedale per cause infettive, il tasso di visite in Pronto Soccorso e il tasso di infezioni invasive.

I pazienti con Sclerosi Sistemica rientrano nella categoria AIIRD; la SSc ha la mortalità più elevata tra le patologie reumatiche, e una delle principali cause di mortalità sono proprio le infezioni, oltre ad essere una principale causa di ospedalizzazione. I vaccini sono una sicura ed efficace via di controllo delle infezioni. (Furer, et al. 2020) (Murdaca, et al. 2021) (Rosamilia, et al. 2021)

Nel 2019 EULAR (European League Against Rheumatism) ha pubblicato un aggiornamento, rispetto al precedente articolo del 2011, riguardo alle vaccinazioni raccomandate nei pazienti con AIIRD. Ha individuato sei obiettivi principali inerenti alla vaccinazione, e nove vaccini raccomandati nel paziente AIIRD. (Furer, et al. 2020)

<b>Obiettivi principali per la vaccinazione nei pazienti adulti con AIIRD</b>	<b>Livello di accordo (%)</b>
<b>1.</b> Lo stato della vaccinazione e l’indicazione per ulteriori vaccinazioni nei pazienti con AIIRD dovrebbero essere valutate annualmente dal team reumatologico	100%
<b>2.</b> Il programma vaccinale personalizzato deve essere spiegato al paziente dal team reumatologico, così da fornire le basi per una decisione condivisa, e attuata congiuntamente con il medico di medicina generale, il team reumatologico e il paziente stesso	94%
<b>3.</b> La vaccinazione nei pazienti con AIIRD dovrebbe essere effettuata preferibilmente durante una fase di quiescenza della patologia	94%
<b>4.</b> I vaccini dovrebbero essere preferibilmente somministrati prima della terapia immunosoppressiva pianificata, in particolare per le terapie da deplezione di cellule B	100%
<b>5.</b> I vaccini inattivati possono essere somministrati ai pazienti con AIIRD anche in corso di trattamento con glucocorticoidi e DMARDs	100%
<b>6.</b> I vaccini vivi attenuati possono essere presi in considerazione con cautela nei pazienti con AIIRD	53%

*Tabella 2 Principali obiettivi per la vaccinazione nei pazienti adulti con AIIRD*

<b>Vaccini raccomandati nei pazienti adulti con AIIRD</b>	<b>Efficacia</b>	<b>Immuno- genicità</b>	<b>Sicurezza</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>	<b>Livello di accordo (%)</b>
<b>1.</b> La vaccinazione anti-influenzale deve essere fortemente considerata nella maggior parte dei pazienti con AIIRD	2b	2a	2b	B	93%
<b>2.</b> La vaccinazione anti-pneumococcica deve essere fortemente considerata nella maggior parte dei pazienti con AIIRD	4	2a	4	C	93%
<b>3.</b> I pazienti con AIIRD dovrebbero ricevere la vaccinazione anti-tetanica, in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale. L'immunizzazione passiva dovrebbe essere considerata per i pazienti trattati con terapie di deplezione delle cellule B	ND	2b	4	B D	100%
<b>4.</b> I vaccini anti-epatite A e anti-epatite B devono essere somministrati nei pazienti AIIRD a rischio. In specifiche situazioni sono indicati booster o immunizzazione passiva	ND	2b	4	B C	100%
<b>5.</b> La vaccinazione anti-Herpes Zoster deve essere considerata nei pazienti AIIRD ad alto rischio	2b	2b	4	B	93%
<b>6.</b> La vaccinazione contro la febbre gialla deve essere generalmente evitata nel paziente AIIRD	ND	2b	4	D	85,7%
<b>7.</b> In particolare il paziente con Lupus Eritematoso Sistemico dovrebbe ricevere la vaccinazione anti-HPV in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale	ND	2b	4	C	100%
<b>8.</b> I familiari immunocompetenti dei pazienti con AIIRD devono essere incoraggiati a vaccinarsi in accordo con le linee guida nazionali, con eccezione del vaccino orale anti-poliomielite	ND	ND	ND	D	93%

9. I vaccini vivi attenuati devono essere evitati durante i primi sei mesi di vita dei neonati nati da madri trattate con farmaci biologici nella seconda metà della gravidanza	ND	ND	ND	D	100%
---	----	----	----	---	------

*Tabella 3 Raccomandazioni per la vaccinazione nei pazienti adulti con AIIRD, con efficacia, sicurezza, forza di raccomandazione e livello di accordo*

Il termine ND si riferisce alla non disponibilità del dato. La forza della raccomandazione si basa principalmente sull'efficacia vaccinale. In mancanza di tale dato, si rifà all'immunogenicità (endpoint surrogato). Nei casi in cui l'immunogenicità non correli direttamente con la protezione vaccinale, la forza della raccomandazione viene declassata. Un basso numero di raccomandazioni, ad esempio quelle in riferimento ai vaccini vivi attenuati, sono primariamente basate sulla sicurezza. La sicurezza dei vaccini implica che questi non abbiano gravi effetti collaterali e che non aggravino la patologia di base.

Occorre ricordare che nel paziente in terapia con farmaci biologici non devono essere somministrati vaccini vivi: questi si possono somministrare precedentemente all'inizio della terapia, oppure si può interrompere la stessa e vaccinare il paziente a un mese dalla sospensione del farmaco. (McGrath, Broadhurst e Roman 2020)

Focalizzando l'attenzione sull'influenza, i pazienti con AIIRD hanno un rischio aumentato di contrarla, rispetto alla popolazione generale. La maggioranza di questi, soprattutto se in terapia immunosoppressiva, beneficia del vaccino anti-influenzale: il vaccino ha una buona immunogenicità e sicurezza, e determina una riduzione delle infezioni. La differenza con il documento del 2011 è che prima la vaccinazione era raccomandata a tutti, ora alla maggioranza; si è visto infatti che alcuni pazienti, come i giovani con spondilite anchilosante in esclusivo trattamento con FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei), non sono da considerarsi immunosoppressi, pertanto non sono a rischio aumentato di morbidità correlata all'influenza. (Furer, et al. 2020)

In Italia, in merito alle vaccinazioni, occorre fare riferimento al Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV), approvato in Conferenza

Stato-Regioni ad agosto 2023: come priorità di sanità pubblica si riconosce la riduzione o eliminazione delle malattie infettive prevenibili con la vaccinazione, e si individuano strategie efficaci per l'ottenimento di tale risultato e perché sia omogeneo sul territorio nazionale. (Ministero della Salute 2023)

Il documento elenca gli obiettivi della vaccinazione e si correla del calendario vaccinale. Il nuovo Calendario, oltre ad indicare le vaccinazioni offerte gratuitamente per fascia d'età, indica anche le vaccinazioni raccomandate a particolari categorie a rischio, come condizione medica, esposizione professionale, eventi occasionali o vulnerabilità sociali ed economiche. Inoltre, per la vaccinazione antinfluenzale, è stilata ogni anno una circolare contenente le raccomandazioni specificatamente per la prevenzione e per il controllo dell'influenza. (Filia, et al. 2023)

### **3.1 La vaccinazione anti-influenzale**

I pazienti immunocompromessi hanno un rischio elevato di complicanze a seguito di infezione influenzale.

L'influenza è una malattia stagionale causata dall'omonimo virus a RNA; può esitare in un moderato interessamento delle vie aeree superiori, fino a un interessamento severo delle basse vie aeree e alla morte. Inoltre, l'incidenza di malattia influenzale è quasi tre volte più elevata tra i pazienti immunocompromessi, e in un'alta percentuale di questi può verificarsi la sovrapposizione di un'infezione batterica. Di conseguenza, soprattutto a questa categoria di pazienti, è raccomandata la vaccinazione annuale anti-influenzale. Sono importanti il timing di vaccinazione e il tipo di vaccino effettuato: per i pazienti anziani sono necessari vaccini adiuvati o dosaggi più elevati, per stimolare al meglio la risposta immunitaria. (Bosaeed e Kumar 2018) (Rosamilia, et al. 2021)

La circolare del Ministero della Salute con le raccomandazioni per la stagione 2023-2024 riporta i tipi di vaccini disponibili, e le categorie target per la vaccinazione.

Attualmente in Italia sono disponibili le seguenti tipologie di vaccino quadrivalente:

1. Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari (VIQcc): contiene 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B cresciuti

su colture cellulari, ed è autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni.

2. Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa): contiene l'adiuvante MF59 che ha lo scopo di facilitare l'adeguata risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene, pertanto è indicato nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni.
3. Vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd): è un vaccino ad alto dosaggio che contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B, con 60 mcg di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore risposta immunitaria e quindi una maggiore efficacia, pertanto è indicato nei soggetti di età pari o superiore a 60 anni.
4. Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr): prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante, è indicato dai 18 anni di età.
5. Vaccino quadrivalente vivo attenuato (LAIv): vivo attenuato somministrato con spray intranasale e autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 18 anni. I ceppi influenzali sono attenuati in modo da non causare influenza.

In Italia, la vaccinazione antinfluenzale viene offerta attivamente e gratuitamente ai soggetti a maggior rischio di complicanze per le loro condizioni personali. I vaccini anti-influenzali utilizzati in questa popolazione target sono vaccini inattivati (VII), che possono anche essere somministrati in tutte le fasi della gravidanza. Le indicazioni sono così riportate:

A. Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:

- Soggetti di età pari o superiore a 65 anni,
- Donne 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 (tra cui persone con malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV; persone con malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale)

- 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)

- B. Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori: tra cui, medici e personale sanitario, forze di Polizia e Vigili del Fuoco;
- C. Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani: come allevatori, macellatori e veterinari;
- D. Altre categorie: tra cui, donatori di sangue, bambini sani nella fascia di età 6 mesi - 6 anni e soggetti nella fascia di età 60-64 anni

Una sola dose di vaccino è sufficiente per i soggetti di tutte le età, ad esclusione dei bambini al di sotto dei 9 anni mai vaccinati in precedenza, a cui si raccomandano due dosi di vaccino a distanza di almeno quattro settimane. I vaccini anti-influenzali inattivati vanno somministrati per via intramuscolare. (Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024)

### **3.2 La vaccinazione anti-Covid-19**

Il virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) è responsabile della malattia Covid-19. Il virus si trasmette da persona a persona tramite droplets; nella maggior parte dei casi la patologia che ne deriva è autolimitante con una vasta gamma di sintomi, tra cui febbre, brividi, tosse, astenia, anosmia e ageusia, ma fino al 20% dei casi può aggravarsi ponendo a rischio la vita del paziente. A partire da dicembre 2019, questo virus ha determinato centinaia di milioni di casi e, solo fino a luglio 2021, più di 4 milioni di morti nel mondo. (Duly, Farraye e Bhat 2021) (Gentile e Moriello 2022) (Negahdaripour, et al. 2021)

L'introduzione di vaccini sicuri ed efficaci ha cambiato il corso della pandemia, riducendo il numero di nuovi casi, di ospedalizzazioni e di morti. (Gentile e Moriello 2022) (Luxi, et al. 2021)

Il paziente immunocompromesso ha un rischio aumentato di sviluppare infezione severa da SARS-CoV-2, pertanto, nonostante abbia una ridotta risposta anticorpale nei confronti del vaccino, ne è raccomandata la somministrazione. (Lee, et al. 2021)

In Italia sono stati autorizzati da EMA e AIFA diverse tipologie di vaccini sicuri ed efficaci. Nessuno di questi contiene il virus vivo, né può causare la malattia Covid-19.

1. Vaccini a mRNA: contengono il materiale genetico (mRNA) che istruisce le cellule presentanti l'antigene a produrre la proteina di superficie *spike* del SARS-CoV-2, stimolando la risposta immunitaria;
2. Vaccini a subunità proteica: sono composti da frammenti proteici, che rappresentano la proteina *spike* del virus, e da un adiuvante, che aiuta il sistema immunitario a sviluppare una risposta protettiva efficace;
3. Vaccini a vettore virale: utilizzano un virus non patogeno, come un adenovirus, geneticamente modificato per codificare un antigene, che a sua volta stimolerà la risposta immunitaria protettiva. L'adenovirus non replica e quindi non può causare la malattia. Rispetto ai vaccini a mRNA, questa tecnologia garantisce una maggiore stabilità del vaccino, che non richiede temperature eccessivamente basse per la conservazione e il trasporto.
4. Vaccini a virus inattivato: sono prodotti coltivando il virus SARS-CoV-2 in colture cellulari, e poi inattivandolo chimicamente. Il sistema immunitario identifica il virus inattivato come estraneo, e produce una risposta immunitaria protettiva nei suoi confronti.

In virtù della continua evoluzione del virus SARS-CoV-2, i vaccini originali sono stati progressivamente adattati alle varianti circolanti per garantire una protezione ottimale. Sono stati prodotti sia vaccini bivalenti, mirati al ceppo originale

e alle sottovarianti di Omicron BA.4 e BA.5, sia nuovi vaccini monovalenti con formulazione aggiornata alla variante Omicron XBB 1.5. (EpiCentro.ISS 2024)

Quest'ultimo vaccino è indicato per la stagione 2023-2024, come riportato dalle circolari del ministero della Salute del 14 agosto 2023 e del 4 dicembre 2023, le quali forniscono anche l'elenco dei gruppi di persone a cui è raccomandata e offerta attivamente la dose di richiamo di vaccino:

- A. Persone di età pari o superiore a 60 anni;
- B. Ospiti delle strutture per lungodegenti;
- C. Donne in gravidanza, post partum o allattamento;
- D. Operatori sanitari e sociosanitari, studenti di medicina e delle professioni sanitarie, e tutto il personale sanitario e sociosanitario in formazione
- E. Persone dai 6 mesi ai 59 anni di età compresi, con elevata fragilità, in quanto affette da patologie o con condizioni che aumentano il rischio di Covid-19 grave, tra cui, maggiormente di nostro interesse: immunodeficienze secondarie a trattamento farmacologico, come terapia corticosteroidea ad alto dosaggio, farmaci immunosoppressori, farmaci biologici con rilevante impatto sul sistema immunitario.

La vaccinazione è inoltre consigliata ai familiari, conviventi e caregiver di persone con gravi fragilità.

La dose di richiamo ha una valenza di 12 mesi ed è raccomandata a distanza di 6 mesi dall'ultima dose di vaccino anti-Covid-19 ricevuta o dall'ultima infezione, determinata dalla data del test diagnostico positivo, a prescindere dal numero di dosi ricevute o di diagnosi di infezione.

È possibile somministrare una singola dose di vaccino adattato anche a chi non è mai stato vaccinato. (EpiCentro.ISS 2024)

Sono disponibili tre dosaggi del vaccino contro la variante Omicron XBB 1.5:

- 30 mcg: per gli adulti e gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, una singola dose indipendentemente dal numero di eventuali precedenti vaccinazioni. Possono essere previste dosi aggiuntive nelle persone con deficit immunitario;

- 10 mcg: per i bambini tra 5 e 11 anni, dose singola.
- 5 mcg, per i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i bambini che non hanno mai completato un ciclo primario di vaccinazione o senza storia di infezione pregressa sono previste 3 dosi. (EpiCentro.ISS 2024)

## 4 Studio

### 4.1 Introduzione

Il paziente con AIIRD (malattia infiammatoria autoimmune reumatica) è un paziente immunocompromesso, con aumentato rischio infettivo, aumentata morbilità e mortalità correlata alle infezioni prevenibili tramite vaccinazione (Fragoulis, et al. 2022) (Bosaeed e Kumar 2018), e ridotta risposta immunitaria, tanto all'infezione, quanto alla vaccinazione. (See 2022)

A questa categoria appartiene il paziente con Sclerosi Sistemica, malattia reumatica con la più alta mortalità, la cui patogenesi è tuttora non completamente chiarita. Il mezzo di principale efficacia per il controllo infettivo in questi pazienti è rappresentato dalla vaccinazione. (Murdaca, et al. 2021)

In questo studio verranno analizzate la vaccinazione anti-influenzale e la vaccinazione anti-Covid-19 nel paziente con Sclerosi Sistemica.

Per l'influenza, al fine di ottenere una riduzione importante della morbilità, delle complicanze e della mortalità, è necessario raggiungere coperture vaccinali adeguate nei gruppi di popolazione target, specialmente negli anziani con più di 65 anni e nei soggetti ad alto rischio indipendentemente dall'età. L'obiettivo minimo di copertura della vaccinazione anti-influenzale, per tutti i gruppi target, è fissato al 75%, mentre l'obiettivo di copertura ottimale è del 95%. (Ministero della Salute 2024)

In Italia, la copertura vaccinale anti-influenzale è stata del:

- 20,5% nella stagione 2021-2022
- 20,2% nella stagione 2022-2023

Per le medesime stagioni, la copertura italiana nei soggetti over 65 è stata del 58,1% e del 56,7%.

Per la stessa fascia d'età, la copertura vaccinale della regione Liguria è stata rispettivamente del 55,8% e del 53,7%. (EpiCentro ISS 2023)

Per la vaccinazione anti-Covid-19 il discorso è più complesso, l'introduzione durante il periodo di emergenza dell'obbligo vaccinale per tutte le persone con più di 50 anni di età (D.L. del 7 gennaio 2022) e del Green Pass ha portato a una copertura

del 91,72% di persone con almeno una dose di vaccino. (Ministro per la Pubblica Amministrazione 2021)

Invece, nel 2023 la copertura vaccinale anti-Covid-19 aggiornata alla nuova variante è stata inferiore al 13%: in virtù di questa bassa percentuale, in disaccordo con gli obiettivi della Circolare del Ministero della Salute del 14 agosto 2023, la SItI (Società Italiana d'Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica) e la SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) hanno redatto il Documento "Proposte di azioni urgenti per la prossima campagna vaccinale COVID-19 in Italia", in riferimento alla nuova stagione 2024-2025. L'obiettivo è quello di incrementare la copertura vaccinale anti-Covid-19 fino ai livelli della copertura anti-influenzale, con un minimo del 75% nel target per età e nei soggetti a rischio. (SItI e SIMIT 2024)

Si riportano i dati complessivi di copertura vaccinale anti-Covid-19 in Italia, che allo stato attuale, nella popolazione over 12 anni, si attesta al:

- 91,72% per almeno una dose di vaccino
- 90,25% per completamento del ciclo vaccinale primario (prime due dosi)
- 84,89% potenzialmente oggetto di dose addizionale o booster che ha ultimato il ciclo vaccinale da almeno 4 mesi
- 16,89% potenzialmente oggetto di secondo booster, che ha ultimato il ciclo vaccinale da almeno 4 mesi
- 8,61% potenzialmente oggetto di terza dose booster che ha ultimato il ciclo vaccinale da almeno 4 mesi

Questi dati sono riferiti alle vaccinazioni effettuate fino al 24/9/2023.

La copertura per fascia di età 5-11 anni, aggiornata alla stessa data, risulta del:

- 38,60% con almeno una dose
- 35,37% per completamento del ciclo vaccinale
- 0,46% popolazione potenzialmente oggetto di dose addizionale o booster che ha ultimato il ciclo vaccinale da almeno 4 mesi

Il numero complessivo di somministrazioni vaccinali in Italia è 145.134.032. Per la regione Liguria, complessivamente, la percentuale di soggetti vaccinati corrisponde all'84,40%. (Ministero della Salute 2024)

Per la campagna di vaccinazione 2023-2024 non sono previsti obblighi, ma una forte raccomandazione per le categorie maggiormente a rischio. (Ministero della Salute 2024)

## **4.2 Obiettivi dello Studio**

Considerata l'importanza della prevenzione nel paziente con patologia autoimmune reumatica, e considerata la sicurezza e l'efficacia della vaccinazione in questa categoria di pazienti, questo studio ha l'obiettivo di analizzare l'aderenza alla vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19 nei pazienti con Sclerosi Sistemica per tre stagioni consecutive: 2021-2022, 2022-2023 e 2023-2024.

È stata valutata l'adesione dei pazienti alle vaccinazioni anti-influenzale e anti-Covid-19, l'andamento della suddetta adesione, con focus sulla fascia d'età over 65 anni e l'eventuale correlazione delle caratteristiche demografiche della popolazione oggetto di studio e del provider di vaccinazione con l'accettazione del vaccino stesso.

Nelle tre stagioni vaccinali sono state infatti indagate le caratteristiche di età, sesso, tipologia di vaccino e provider di vaccinazione, sia per Covid-19 sia per influenza; inoltre è stato osservato chi ha effettuato entrambe le vaccinazioni nell'ultima stagione.

## **4.3 Materiali e metodi**

Lo studio condotto è di tipo osservazionale retrospettivo descrittivo e prende in esame i pazienti in cura presso l'ambulatorio Sclerosi Sistemica dell'IRCCS Policlinico San Martino di Genova.

Lo studio ha coinvolto 91 pazienti, di cui 11 deceduti, 13 esclusi per via dell'impossibilità ad ottenere una puntuale raccolta dei dati, per un totale di 67 pazienti effettivamente arruolati.

I dati relativi alle vaccinazioni anti-influenzali e anti-Covid-19 di questi pazienti sono stati ottenuti interrogando la piattaforma informatica Smart Health. Sono state raccolte informazioni riguardanti l'età e il sesso dei pazienti, la variante

di SSc presentata, lo stato vaccinale per influenza e Covid-19 per le stagioni 2021-2022, 2022-2023 e 2023-2024, la tipologia di vaccino e il provider di vaccinazione. Inoltre, è stato osservato chi ha effettuato entrambe le vaccinazioni nella stagione 2023-2024.

Sono state utilizzate indagini statistiche per analizzare i risultati dei dati raccolti: i dati sono stati sottoposti al test del chi quadrato ( $\chi^2$ ) per il confronto tra proporzioni. Il *p-value* è considerato significativo per valori  $<0,05$ .

## **4.4 Risultati**

### **4.4.1 Caratteristiche demografiche ed epidemiologiche**

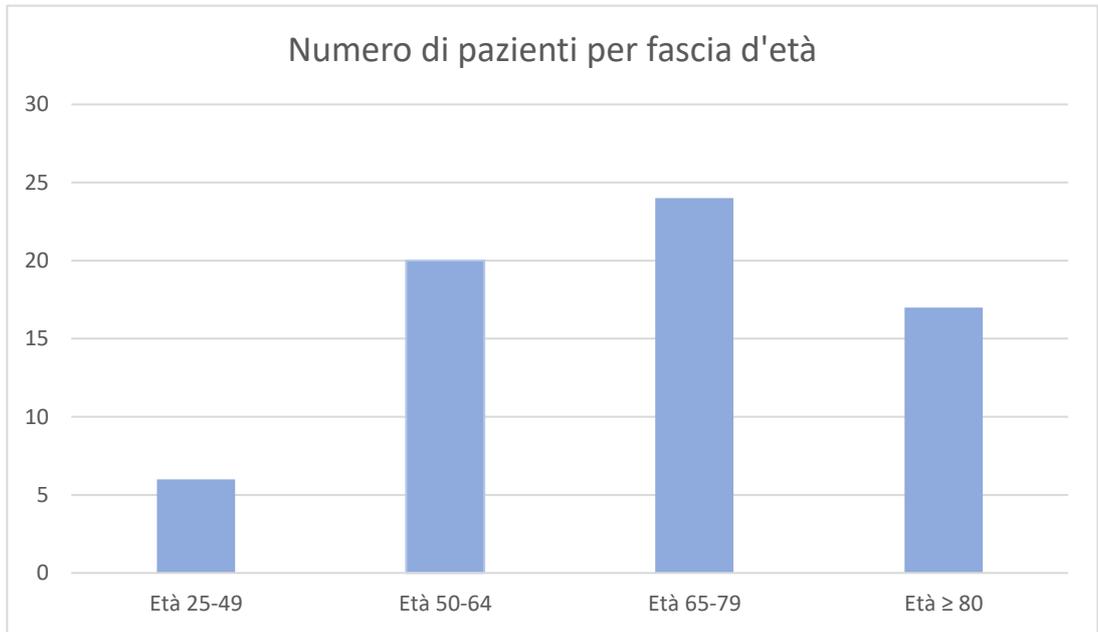
Lo studio prende in esame 67 pazienti affetti da Sclerosi Sistemica. L'età media di questi pazienti è 68 anni e l'età mediana 71 anni. L'età minima è di 36 anni e la massima di 92.

I pazienti con età maggiore o uguale a 65 anni sono 41, ovvero il 61,19% del totale di arruolati. Inoltre, sono state individuate le seguenti classi di età:

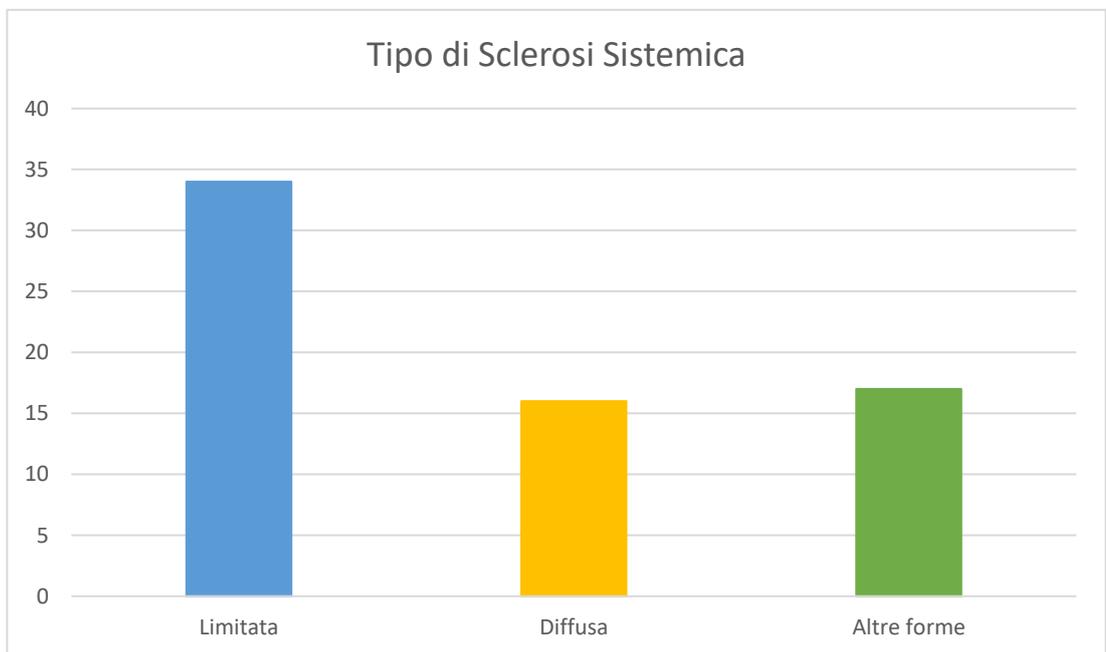
- 25-49 anni: 6 pazienti, 8,96% del totale degli arruolati.
- 50-64 anni: 20 pazienti, 29,85%.
- 65-79 anni: 24 pazienti, 35,82%.
- $\geq 80$  anni: 17 pazienti, 25,37%.

Le pazienti femmine sono 60 e i maschi sono 7, rispettivamente 89,55% e 10,45% del totale.

Per quanto riguarda il tipo di Sclerosi Sistemica, 34 pazienti hanno una forma Limitata (50,75%), 16 la forma Diffusa (23,88%) e 17 pazienti altre forme (25,37%).



**Grafico 1** *Pazienti suddivisi per fasce di età*



**Grafico 2** *Tipo di Sclerosi Sistemica*

<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Valori</b>	<b>Valori in percentuale</b>
Numero	67	100%
Età media (anni)	68	-
Età mediana (anni)	71	-
Età minima (anni)	36	-
Età massima (anni)	92	-
Età 25-49 anni	6	8,96%
Età 50-64 anni	20	29,85%
Età 65-79 anni	24	35,82%
Età $\geq$ 80 anni	17	25,37%
$\geq$ 65 anni	41	61,19%
Femmine	60	89,55%
Maschi	7	10,45%
Forma Limitata	34	50,75%
Forma Diffusa	16	23,88%
Altre forme	17	25,37%

**Tabella 4** Tabella riassuntiva delle caratteristiche dei pazienti in studio

#### **4.4.2 Vaccinazione anti-influenzale**

##### **4.4.2.1 Analisi della copertura vaccinale per stagione e per età**

Lo studio analizza la copertura vaccinale nella coorte di 67 pazienti con Sclerosi Sistemica, per le stagioni 2021-2022, 2022-2023 e 2023-2024.

Nella stagione 2021-2022 sono stati vaccinati per l'influenza 43 pazienti, ovvero il 64,18% del totale degli arruolati. Di questi, 32 erano over 65 (74,42% dei vaccinati). Sul totale dei pazienti con età  $\geq$  65 anni, invece, il 78,05% si è vaccinato. Il valore complessivo dei soggetti vaccinati per questa stagione è inferiore alle raccomandazioni del Ministero della Salute, mentre la percentuale di copertura vaccinale per gli over 65 supera, seppure di pochissimo, il raccomandato 75%. La percentuale di pazienti vaccinati è ad ogni modo maggiore rispetto alla percentuale di italiani vaccinati nello stesso periodo (20,5%, come precedentemente detto).

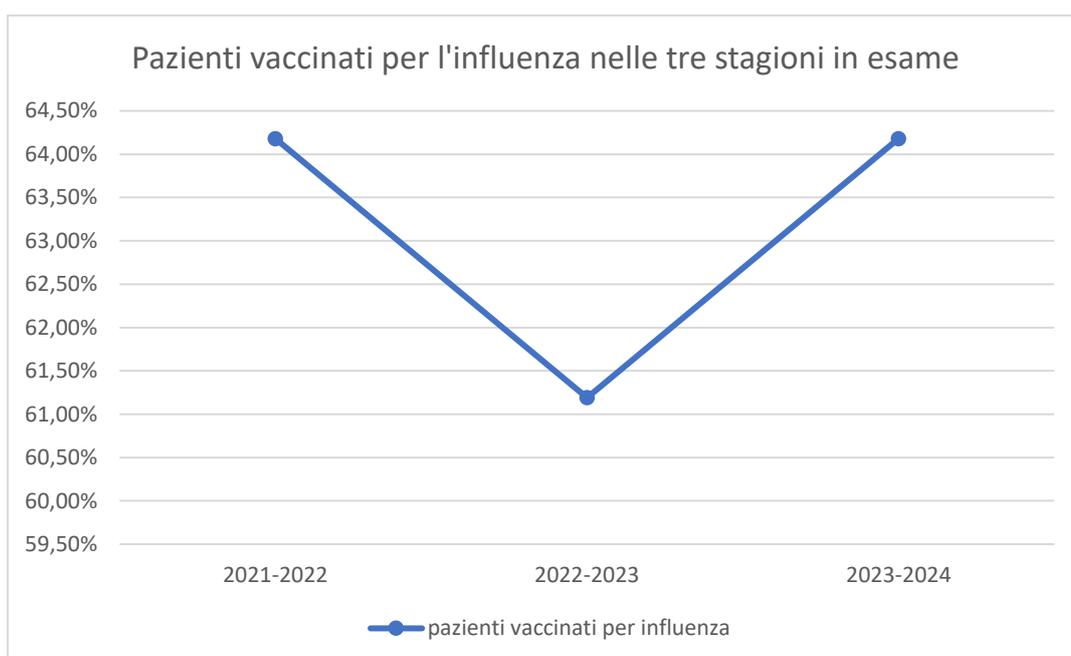
Nella stagione 2022-2023 il totale dei nostri pazienti vaccinati è 41: il 61,19% degli arruolati. Di questi, 32 hanno età  $\geq 65$  anni (78,05% dei vaccinati). Sul totale dei pazienti over 65 si è vaccinato il 78,05%. Si evince nuovamente come in questa popolazione l'aderenza alla vaccinazione sia maggiore. Si ricorda che la percentuale di italiani vaccinati lo stesso anno è stata del 20,2%.

Nell'attuale stagione 2023-2024 sono stati vaccinati 43 pazienti, 64,18% degli arruolati. I pazienti con età maggiore o uguale a 65 anni sono 33 (76,74% dei vaccinati). La percentuale di over 65 vaccinati in questa stagione è dell'80,49% degli over 65. Non sono ancora presenti i dati del Ministero della Salute sul totale di italiani vaccinati contro l'influenza per quest'anno.

Nelle tre stagioni influenzali prese in esame l'adesione alla vaccinazione nella coorte di 67 pazienti con SSc rimane pressoché invariata nei tre anni.

<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>2021-2022</b>	<b>2022-2023</b>	<b>2023-2024</b>
Totale pazienti vaccinati	64,18% (43)	61,19% (41)	64,18% (43)
di cui $\geq 65$ anni	74,42%	78,05%	76,74%
Maschi vaccinati	57,14%	57,14%	71,43%
Femmine vaccinate	65%	61,67%	63,33%

**Tabella 5** Percentuali dei pazienti vaccinati contro l'influenza nelle varie stagioni



**Grafico 3** andamento dell'adesione alla vaccinazione anti-influenzale nelle tre stagioni in esame

#### **4.4.2.2 Analisi dell'aderenza alla campagna vaccinale rispetto all'età dei pazienti**

Si fa riferimento alle *tabelle 7, 8, 9* al Capitolo 5.

Nella stagione 2021-2022 si sono vaccinati per gruppo d'età:

- 25-49 anni: 1 paziente (1,5% del totale degli arruolati)
- 50-64 anni: 10 pazienti (14,9%)
- 65-79 anni: 19 (28,4%)
- $\geq 80$  anni: 13 (19,4%)

Nella stagione 2022-2023 si sono vaccinati:

- 25-49 anni: 1 (1,5% degli arruolati)
- 50-64 anni: 8 (11,9%)
- 65-79 anni: 18 (26,9%)
- $\geq 80$  anni: 14 (20,9%)

Nell'ultima stagione 2023-2024 i pazienti vaccinati per gruppo d'età risultano:

- 25-49 anni: 3 (4,5% del totale degli arruolati)
- 50-64 anni: 7 (10,4%)
- 65-79 anni: 19 (28,4%)
- $\geq 80$  anni: 14 (20,9%)

Come precedentemente sottolineato, l'adesione alla vaccinazione è maggiore nei pazienti over 65: si ricorda nuovamente come per i soggetti con età  $\geq 60$  anni, secondo le linee guida, sia raccomandata la vaccinazione anti-influenzale indipendentemente dalla presenza o meno di altre patologie. (*Tabelle 10, 11, 12*)

#### **4.4.2.3 Analisi dell'aderenza alla campagna vaccinale rispetto al sesso dei pazienti**

*Tabelle 13, 14, 15* al Capitolo 5.

Nella stagione 2021-2022 i pazienti vaccinati rispetto al sesso sono stati:

- Femmine: 39 (58,2% degli arruolati)
- Maschi: 4 (6%)

Stagione 2022-2023:

- Femmine: 37 (55,2% del totale)
- Maschi: 4 (6%)

Stagione 2023-2024:

- Femmine: 38 (56,7% del totale degli arruolati)
- Maschi: 5 (7,5%)

In conclusione, i risultati dell'uptake vaccinale stagione per stagione sono in linea con la composizione del campione, composto per l'89,55% da femmine. Per questo motivo, la percentuale di femmine vaccinate è maggiore della percentuale dei maschi vaccinati.

#### **4.4.2.4 Analisi dell'aderenza alla campagna vaccinale rispetto al provider di vaccinazione**

*Tablelle* di riferimento: 16, 17, 18 al Capitolo 5.

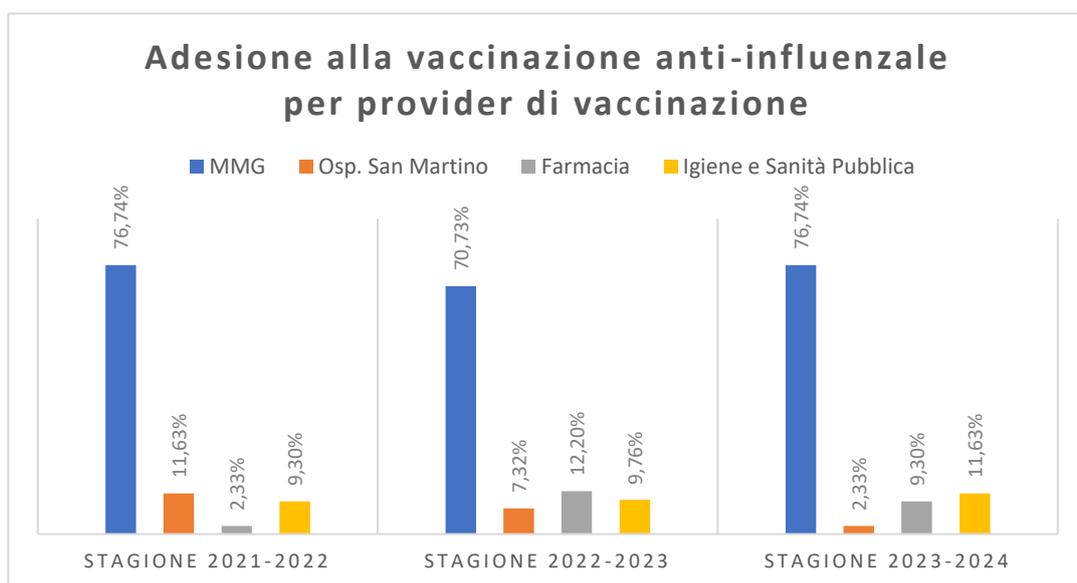
È interessante puntare il focus sulle vaccinazioni effettuate presso il Medico di Medicina Generale (MMG), presso l'Ospedale San Martino e presso le farmacie.

Nella stagione 2021-2022 su 43 pazienti vaccinati in totale, 33 si sono vaccinati presso lo studio MMG, ovvero il 76,74% dei vaccinati di questa stagione e il 49,25% della coorte in esame, 5 pazienti sono stati vaccinati all'ospedale San Martino (11,63% dei vaccinati di quest'anno), e 1 paziente in farmacia (2,33% dei vaccinati di quest'anno). I restanti 4 pazienti si sono vaccinati presso altre strutture di Igiene e Sanità Pubblica (9,30% dei vaccinati di quest'anno).

Nella stagione 2022-2023, di 41 pazienti vaccinati totali, 29 sono stati vaccinati dal Medico di Medicina Generale (70,73% dei 41 vaccinati, quindi 43,28% dell'intero campione), 3 pazienti sono stati vaccinati presso l'ospedale San Martino (7,32% dei vaccinati di quest'anno), 5 pazienti si sono vaccinati in farmacia (12,20% dei vaccinati di quest'anno) e 4 presso strutture di Igiene e Sanità Pubblica (9,76% dei vaccinati di quest'anno).

Nella stagione 2023-2024, sul totale di 43 pazienti vaccinati, 33 si sono vaccinati presso lo studio MMG (76,74% dei vaccinati di quest'anno e 49,3% del totale degli arruolati), 1 paziente presso l'ospedale San Martino (2,33% dei vaccinati

di quest'anno), 4 pazienti in farmacia (9,30% dei vaccinati di quest'anno) e 5 pazienti presso strutture di Igiene e Sanità Pubblica (11,63% dei vaccinati di quest'anno).



**Grafico 4** Adesione alla vaccinazione anti-influenzale nelle 3 stagioni in esame per provider di vaccinazione

#### 4.4.2.5 Analisi relativa al tipo di vaccino somministrato

Si analizza il marchio vaccinale somministrato nei tre periodi. Si veda la *Tabella 19* riassuntiva.

Nella stagione 2021-2022: a 15 pazienti è stato somministrato il vaccino Fludal®, a 1 paziente il vaccino Efluelda®, a 21 pazienti Vaxigrip®, a 6 pazienti Flucelvac®, e Influvac® a 0 pazienti.

Nella stagione 2022-2023: 9 pazienti hanno ricevuto il vaccino Fludal®, 5 Efluelda®, 1 Vaxigrip®, 4 Flucelvac® e 22 pazienti Influvac®.

Nell'ultima stagione 2023-2024: 15 pazienti sono stati vaccinati con Fludal®, 8 con Efluelda®, nessuno con Vaxigrip®, 1 con Flucelvac® e 19 con Influvac®.

È importante sottolineare come il vaccino Fludal® abbia specifica indicazione per la profilassi anti-influenzale nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, come si legge nel foglio RCP (Riassunto Caratteristiche del Prodotto) del farmaco stesso. E il vaccino Efluelda® ha specifica indicazione per le persone di età pari o superiore a 60 anni, come riportato nel Foglio Illustrativo del farmaco.

Ponendo l'attenzione sulla categoria di pazienti con età  $\geq 65$  anni nelle varie stagioni vaccinali:

- 2021-2022: 15 pazienti over 65 si sono vaccinati con Fludax®, 1 con Efluelda®, i restanti 16 pazienti over 65 hanno ricevuto altri marchi vaccinali;
- 2022-2023: 9 pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono stati vaccinati con Fludax®, 5 con Efluelda®, e i restanti 18 hanno ricevuto altri marchi vaccinali;
- 2023-2024: 15 pazienti di età maggiore o uguale a 65 anni vaccinati con Fludax®, 8 con Efluelda®, 10 hanno ricevuto altre tipologie di vaccino.

#### **4.4.3 Vaccinazione anti-Covid-19**

##### **4.4.3.1 Analisi della copertura vaccinale per stagione e per età**

Lo studio analizza la copertura vaccinale anti-Covid-19 nella coorte di 67 pazienti con Sclerosi Sistemica per il ciclo primario di vaccinazione, per il 1° booster, per il 2° booster e per il 3° booster.

62 pazienti si sono vaccinati completando il ciclo primario di vaccinazione, ovvero il 92,54% del totale. Di questi, 39 hanno età maggiore o uguale a 65 anni (62,90% dei vaccinati). Sul totale dei pazienti over 65 il 95,12% si è vaccinato.

Si osserva un leggero decremento per il primo booster, con un totale di 59 pazienti vaccinati (88,06%), di cui 38 con età  $\geq 65$  anni (64,41% dei vaccinati). Sul totale degli over 65 il 92,68% si è vaccinato.

Per il secondo booster l'adesione cala drasticamente con 31 pazienti vaccinati, meno della metà della coorte in esame (46,27%), di cui 25 over 65 (80,65% dei vaccinati). Sul totale degli over 65 il 60,98%.

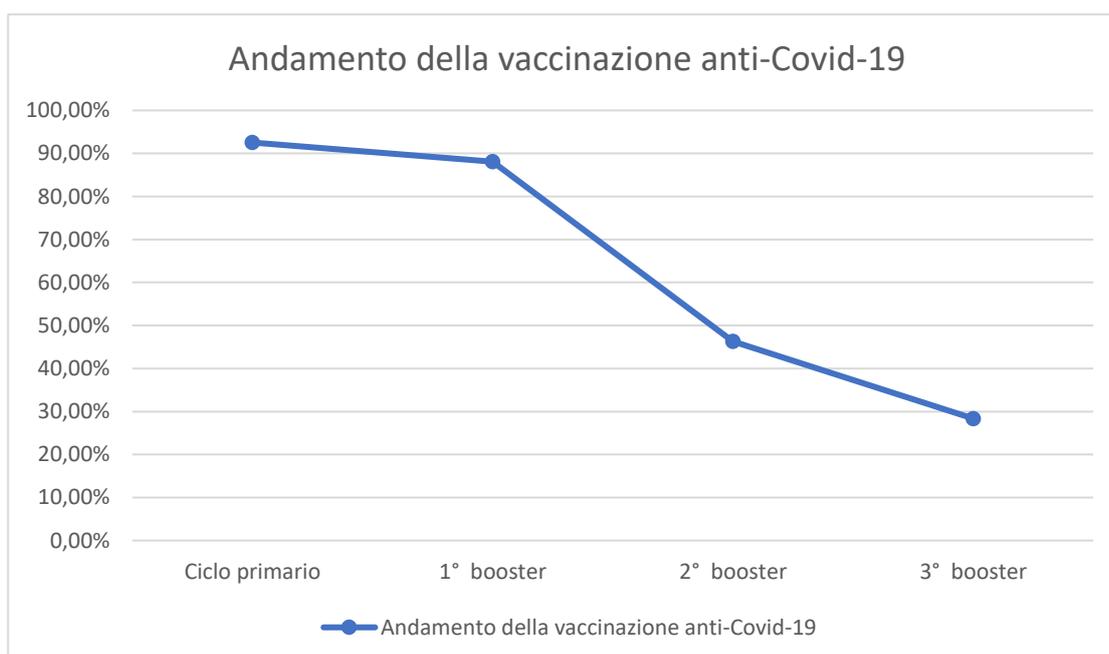
Per il terzo booster si assiste a un ulteriore calo dell'adesione, con 19 pazienti vaccinati (28,36%), di cui 16 con età pari o superiore a 65 anni (84,21% dei vaccinati). Sul totale degli over 65 il 39,02% si è vaccinato.

È importante evidenziare come diminuisca l'adesione alla vaccinazione anti-Covid-19 nei vari anni: si ha un calo del 64,18% tra il ciclo primario e il 3° booster di vaccinazione.

Nonostante il decremento dell'adesione complessiva, è aumentata la percentuale di over 65 vaccinati rispetto al totale dei pazienti vaccinati.

<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Ciclo primario</b>	<b>1° booster</b>	<b>2° booster</b>	<b>3° booster</b>
Totale pazienti vaccinati	92,54% (62)	88,06% (59)	46,27% (31)	28,36% (19)
di cui ≥ 65 anni	62,90%	64,41%	80,65%	84,21%
Maschi vaccinati	100%	100%	42,86%	42,86%
Femmine vaccinate	90%	86,67%	46,67%	26,67%

**Tabella 6** Percentuali dei pazienti vaccinati contro Covid-19 per dose vaccinale



**Grafico 5** Andamento dell'adesione alla vaccinazione anti-Covid-19 nelle stagioni in esame

#### **4.4.3.2 Analisi dell'aderenza alla campagna vaccinale rispetto all'età dei pazienti**

Si fa riferimento alle *Tablelle 20, 21, 22, 23* al Capitolo 5.

Per il ciclo primario di vaccinazione anti-Covid-19 si sono vaccinati per gruppo d'età:

- 25-49 anni: 5 pazienti (7,5% sul totale degli arruolati)
- 50-64 anni: 18 pazienti (26,9%)
- 65-79 anni: 22 pazienti (32,8%)
- $\geq 80$  anni: 17 pazienti (25,4%)

Per il 1° booster vaccinale si sono vaccinati per gruppo d'età:

- 25-49 anni: 4 pazienti (6,0% del totale degli arruolati)
- 50-64 anni: 17 pazienti (25,4%)
- 65-79 anni: 22 pazienti (32,8%)
- $\geq 80$  anni: 16 pazienti (23,9%)

Per il 2° booster si sono vaccinati per gruppo d'età:

- 25-49 anni: 2 pazienti (3,0%)
- 50-64 anni: 4 pazienti (6,0%)
- 65-79 anni: 15 pazienti (22,4%)
- $\geq 80$  anni: 10 pazienti (14,9%)

Per il 3° booster si sono vaccinati per gruppo d'età:

- 25-49 anni: 1 (1,5%)
- 50-64 anni: 2 (3,0%)
- 65-79 anni: 10 (14,9%)
- $\geq 80$  anni: 6 (9,0%)

Anche per la vaccinazione anti-Covid-19, come precedentemente sottolineato, l'adesione vaccinale è maggiore nei pazienti con età pari o superiore a 65 anni, per l'intera campagna di vaccinazione presa in esame.

#### **4.4.3.3 Analisi dell'aderenza alla campagna vaccinale rispetto al sesso dei pazienti**

Si fa riferimento alle *Tablelle 24, 25, 26, 27* al Capitolo 5.

Per il ciclo primario di vaccinazione anti-Covid-19 sono stati vaccinati, per sesso:

- Femmine: 55 (82,1% del totale degli arruolati)
- Maschi: 7 (10,4%)

Per il primo booster vaccinale sono stati vaccinati per sesso:

- Femmine: 52 (77,6% del totale degli arruolati)
- Maschi: 7 (10,4%)

Per il secondo booster di vaccinazione si sono vaccinati, rispetto al sesso:

- Femmine: 28 (41,8% del totale degli arruolati)
- Maschi: 3 (4,5%)

Per il terzo booster vaccinale, sono stati vaccinati per sesso:

- Femmine: 16 (23,9% del totale degli arruolati)
- Maschi: 3 (4,5%)

Come per la vaccinazione anti-influenzale, i risultati dell'uptake vaccinale per ogni dose di vaccino rispecchiano la composizione del campione, composto per l'89,55% da femmine.

#### **4.4.3.4 Analisi dell'aderenza alla campagna vaccinale rispetto al provider di vaccinazione**

*Tablelle* di riferimento: 28, 29, 30, 31 al Capitolo 5.

Si analizza l'adesione rispetto al provider di vaccinazione. Per il ciclo primario, sul totale di 62 pazienti vaccinati, i provider sono così ripartiti:

- MMG: 1 paziente (1,61% dei vaccinati)
- Ospedale San Martino: 17 pazienti (27,42% dei vaccinati)
- Farmacia: 2 pazienti (3,23% dei vaccinati)
- Igiene e Sanità Pubblica: 42 pazienti (67,64% dei vaccinati).

Per il primo booster vaccinale, su 59 pazienti vaccinati in totale:

- MMG: 1 paziente (1,69% dei vaccinati)

- Ospedale San Martino: 25 pazienti (42,37% dei vaccinati)
- Farmacia: 6 pazienti (10,17% dei vaccinati)
- Igiene e Sanità Pubblica: 27 pazienti (45,76% dei vaccinati).

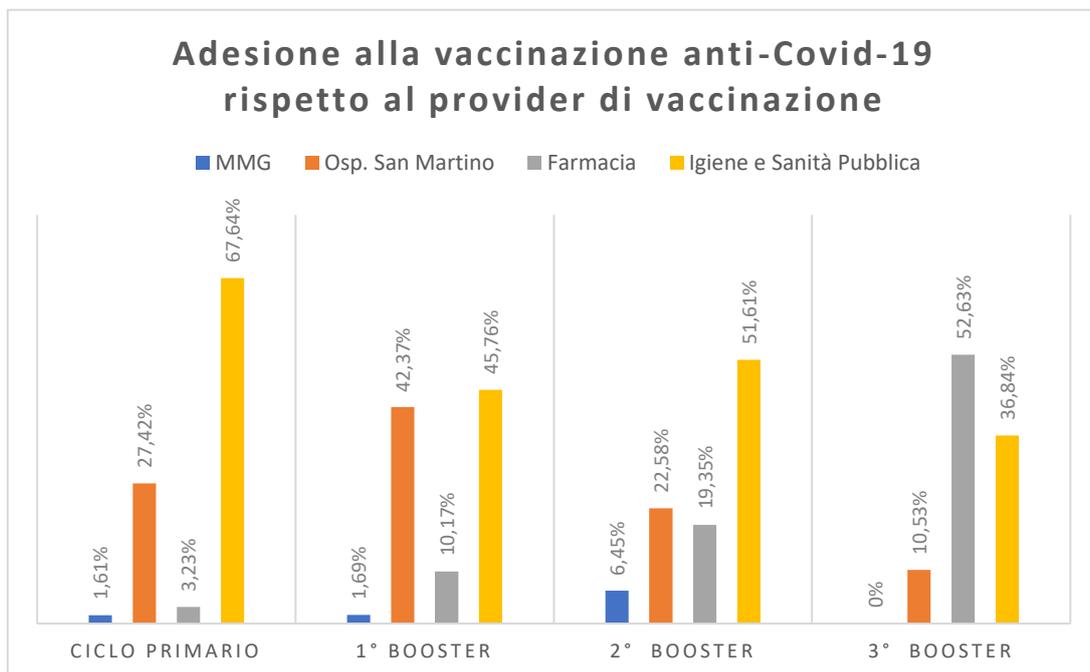
Per il secondo booster vaccinale, i 31 pazienti vaccinati si sono recati rispettivamente da:

- MMG: 2 pazienti (6,45% dei vaccinati)
- Ospedale San Martino: 7 pazienti (22,58% dei vaccinati)
- Farmacia: 6 (19,35% dei vaccinati)
- Igiene e Sanità Pubblica: 16 pazienti (51,61% dei vaccinati)

Per il terzo booster vaccinale sono stati vaccinati 19 pazienti suddivisi per:

- MMG: nessun paziente
- Ospedale San Martino: 2 pazienti (10,53% dei vaccinati)
- Farmacia: 10 pazienti (52,63% dei vaccinati)
- Igiene e Sanità Pubblica: 7 pazienti (36,84% dei vaccinati)

È interessante notare come aumenti l'adesione presso le farmacie, passando dal 3,23% dei pazienti vaccinati al 52,63%, ovvero più della metà dei vaccinati. Oscilla tra il 10,53% e il 42,37% la percentuale di pazienti vaccinati presso il nostro nosocomio. È in calo la percentuale di pazienti che si vaccina presso le strutture di Igiene e Sanità Pubblica: si passa dal 67,64% per il primo ciclo, fino ad arrivare al 36,84% per il 3° booster; la percentuale si è quasi dimezzata.



**Grafico 6** Adesione alla vaccinazione anti-Covid-19 per ciclo primario, 1°, 2° e 3° booster rispetto al provider di vaccinazione

#### 4.4.3.5 Analisi relativa al tipo di vaccino somministrato

È stata analizzata l'adesione alla campagna vaccinale anti-Covid-19 con focus sulla tipologia di vaccino somministrato (*Tabella 32*).

Per il ciclo primario:

- Comirnaty®: 51 pazienti
- Spikevax Moderna®: 10 pazienti
- Vaxzevria Astrazeneca®: 1 paziente
- Non noto: 0 pazienti

Per il primo booster vaccinale:

- Comirnaty®: 45 pazienti
- Spikevax Moderna®: 13 pazienti
- Vaxzevria Astrazeneca®: 0 pazienti
- Non noto: 1 paziente

Per il secondo booster vaccinale:

- Comirnaty®: 27 pazienti

- Spikevax Moderna®: 2 pazienti
- Vaxzevria Astrazeneca®: 0 pazienti
- Non noto: 2 pazienti

Per il terzo booster vaccinale:

- Comirnaty®: 19 pazienti
- Spikevax Moderna®: 0 pazienti
- Vaxzevria Astrazeneca®: 0 pazienti
- Non noto: 0 pazienti

#### **4.4.4 Vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19 per la stagione 2023-2024**

È interessante notare come nella stagione attuale 2023-2024, i pazienti che si sono vaccinati quest'anno sia per l'influenza, sia per Covid-19 siano solo 16. Infatti, la sola vaccinazione anti-Covid-19, senza la vaccinazione anti-influenzale è stata eseguita da 3 persone, al contrario la sola vaccinazione anti-influenzale è stata eseguita da 27 persone. Invece, 21 pazienti non hanno effettuato nessuna delle due vaccinazioni. (*Tabella 33*)

## 4.5 Discussione

La Sclerosi Sistemica è una rara patologia autoimmune infiammatoria reumatica (AIIRD) che comporta alterazione della risposta immunitaria, vasculopatia ed eccessiva deposizione di collagene in multipli distretti corporei. (Murdaca, et al. 2021) (Valesini e Valentini 2018)

Il paziente affetto da Sclerosi Sistemica è il perfetto esempio di paziente fragile, immunocompromesso, in cui è raccomandata la vaccinazione come mezzo efficace e sicuro di prevenzione delle infezioni. In particolare, la vaccinazione anti-influenzale e la vaccinazione anti-Covid-19 rientrano tra le vaccinazioni fortemente raccomandate nel paziente con Sclerosi Sistemica. (Murdaca, et al. 2021)

Nel nostro studio, nell'analisi dell'adesione alla vaccinazione anti-influenzale in tre stagioni consecutive, sono state prese in considerazione diverse variabili, al fine di ricercare una correlazione significativa con l'adesione al programma vaccinale ( $p\text{-value} < 0,05$ ). Sono state analizzate l'età, il sesso, i provider di vaccinazione e la tipologia di vaccino somministrato.

Sono risultate statisticamente significative le associazioni della maggiore adesione alla vaccinazione, in tutte e tre le stagioni in esame, sia con i pazienti con età pari o superiore a 65 anni, sia con il provider di vaccinazione. Il sesso dei pazienti, invece, non è risultato significativo.

Per il provider di vaccinazione si è potuta evincere la scelta preferenziale della popolazione a vaccinarsi presso il proprio Medico di Medicina Generale: è probabile che il motivo riguardi l'invito attivo alla vaccinazione esposto dal medico stesso.

Infatti, come esplicitato nel PNPV 2023-2025, l'approccio alla prevenzione vaccinale dovrebbe essere di tipo proattivo, con la proposta attiva di un percorso vaccinale centrato sul paziente, abbandonando la logica passiva dell'attendere la richiesta alla vaccinazione da parte del paziente stesso. Inoltre, ai pazienti in follow-up ambulatoriale per patologia, o ai pazienti che accedono all'ospedale in regime di ricovero, dovrebbe essere proposta la vaccinazione in tali occasioni. Questo garantirebbe un'ottimizzazione dei tempi per il paziente, consentendogli di eseguire più prestazioni in un unico accesso, e per il provider, ottimizzando l'erogazione dei

servizi, e dovrebbe auspicabilmente aumentare l'adesione alla vaccinazione. (Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025)

Murdaca et al. suggeriscono il medesimo approccio: introdurre la vaccinazione anti-influenzale come pratica di routine tra i servizi ambulatoriali del reparto di Reumatologia. E ulteriori strategie, quali un sistema di promemoria da parte del provider, campagne di educazione della comunità, visite domiciliari, incentivi finanziari, sensibilizzazione del Medico di Medicina Generale; il tutto per incrementare l'uptake vaccinale. (Murdaca, et al. 2021)

Si ricorda come, ai pazienti di età pari o superiore a 65 anni, sia auspicabile offrire il vaccino potenziato, per garantire una migliore risposta anticorpale.

Nel nostro studio, per quanto riguarda la vaccinazione anti-Covid-19, le variabili di età e sesso non sono risultate statisticamente significative in relazione all'adesione vaccinale, a differenza del provider di vaccinazione. Infatti, si nota come la maggior parte dei pazienti, soprattutto per il ciclo primario e per il 1° booster, si sia vaccinata presso le strutture di Igiene e Sanità Pubblica, tra cui Fiera del Mare e Teatro della Gioventù, strutture adibite a punti di vaccinazione durante lo stato di emergenza. Per il 2° e 3° booster, invece, è importante sottolineare l'aumento della percentuale di pazienti vaccinati in farmacia: potrebbe essere lo spunto a offrire vaccinazioni in sedi più funzionali per il paziente, come possono essere, appunto, le farmacie vicine al domicilio.

È interessante evidenziare le differenze tra i provider vaccinali per influenza e Covid-19: per la prima prevale il Medico di Medicina Generale, il quale invece per Covid-19 rimane minoritario, non avendo avuto disponibilità di vaccini, soprattutto durante i primi anni di emergenza. Per Covid-19, infatti, prevalgono le strutture di Igiene e Sanità Pubblica, che per influenza sono invece stabili tra il 9,30% e 11,63%. È importante evidenziare, però, la diminuzione di vaccinazioni in ospedale, sia per l'influenza sia per Covid-19. E, dato ancora più importante, l'aumento delle vaccinazioni in farmacia, sia per influenza sia per Covid-19: per la prima aumentano del 6,97%, e per il secondo si ha un netto aumento del 49,40%. Analizzando questi dati e ricollegandoci alle raccomandazioni del PNPV 2023-2025, si ribadisce nuovamente la necessità di promuovere le vaccinazioni in tali sedi.

Infine, mentre la percentuale di adesione alla vaccinazione anti-influenzale si è mantenuta stabile negli anni, la percentuale di pazienti vaccinati per Covid-19 è drasticamente calata del 64,18% tra ciclo primario e 3° booster.

Si nota come solo il 23,9% dei pazienti abbia effettuato entrambe le vaccinazioni quest'anno.

## **4.6 Limiti**

L'obbligo, da parte dei Medici di medicina Generale, di registrare all'anagrafe vaccinale le vaccinazioni effettuate è in atto solo dal 2022: questo non ha aiutato la corretta raccolta dei dati per lo studio.

Un ulteriore limite deriva dalla coorte stessa di pazienti: sia il fatto che la popolazione studiata sia numericamente ridotta, sia che sia formata da pazienti altamente seguiti e dunque complianti nei confronti della vaccinazione, con consapevolezza dell'importanza dell'immunizzazione attiva.

## **4.7 Conclusioni**

Lo studio verte a fornire un'analisi aggiornata della copertura vaccinale anti-influenzale e anti-Covid-19 nei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica in cura presso l'IRCCS Policlinico San Martino, e ad investigare le variabili correlate all'adesione vaccinale.

Si evidenzia come, sia per Covid-19 sia per influenza, la compliance alla vaccinazione risulti maggiore nella popolazione con età pari o superiore a 65 anni. Per questa fascia d'età si ricorda l'esistenza di una doppia raccomandazione, sia per l'età avanzata, sia per la patologia sistemica.

Nel nostro studio appare inoltre evidente una maggiore aderenza al piano vaccinale anti-influenzale quando proposto dal MMG, a riprova della necessità di promuovere attivamente l'offerta vaccinale anche in relazione alla comodità e fiducia del paziente. A tal proposito, si evidenzia come le farmacie stiano acquisendo importanza nella vaccinazione anti-Covid-19.

In conclusione, si ribadisce nuovamente l'importanza di un'offerta vaccinale attiva e centrata sul paziente e sulle sue esigenze.

## 5 Tabelle

### 5.1 Vaccinazione anti-influenzale

#### 5.1.1 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per età dei pazienti

gruppo età		Vaccinazione anti-influenzale 2021/2022		
		no	sì	totale
25-49	Osservato	5	1	6
	% del totale	7.5 %	1.5 %	9.0 %
50-64	Osservato	10	10	20
	% del totale	14.9 %	14.9 %	29.9 %
65-79	Osservato	5	19	24
	% del totale	7.5 %	28.4 %	35.8 %
80+	Osservato	4	13	17
	% del totale	6.0 %	19.4 %	25.4 %
totale	Osservato	24	43	67
	% del totale	35.8 %	64.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	11.1	3	0.011
N	67		

**Tabella 7** vaccinazione anti-influenzale per gruppi d'età nella stagione 2021-2022

		<b>Vaccinazione anti-influenzale 2022/2023</b>		
<b>gruppo età</b>		<b>no</b>	<b>sì</b>	<b>totale</b>
25-49	Osservato	5	1	6
	% del totale	7.5 %	1.5 %	9.0 %
50-64	Osservato	12	8	20
	% del totale	17.9 %	11.9 %	29.9 %
65-79	Osservato	6	18	24
	% del totale	9.0 %	26.9 %	35.8 %
80+	Osservato	3	14	17
	% del totale	4.5 %	20.9 %	25.4 %
totale	Osservato	26	41	67
	% del totale	38.8 %	61.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	13.9	3	0.003
N	67		

**Tabella 8** vaccinazione anti-influenzale per gruppi d'età nella stagione 2022-2023

<b>Vaccinazione anti-influenzale 2023/2024</b>				
<b>gruppo età</b>		<b>no</b>	<b>sì</b>	<b>totale</b>
25-49	Osservato	3	3	6
	% del totale	4.5 %	4.5 %	9.0 %
50-64	Osservato	13	7	20
	% del totale	19.4 %	10.4 %	29.9 %
65-79	Osservato	5	19	24
	% del totale	7.5 %	28.4 %	35.8 %
80+	Osservato	3	14	17
	% del totale	4.5 %	20.9 %	25.4 %
Total	Osservato	24	43	67
	% del totale	35.8 %	64.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Tests

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	12.7	3	0.005
N	67		

**Tabella 9** vaccinazione anti-influenzale per gruppi d'età nella stagione 2023-2024

Vaccinazione anti-influenzale 2021/2022	età ≥65		Totale
	no	sì	
no	15	9	24
sì	11	32	43
Totale	26	41	67

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	8.84	1	0.003
N	67		

**Tabella 10** Adesione alla vaccinazione anti-influenzale nella stagione 2021-2022 per età ≥65 anni

Vaccinazione anti-influenzale 2022/2023	età ≥65		Totale
	no	sì	
no	17	9	26
sì	9	32	41
Totale	26	41	67

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	12.6	1	< .001
N	67		

**Tabella 11** Adesione alla vaccinazione anti-influenzale nella stagione 2022-2023 per età ≥65 anni

Vaccinazione anti-influenzale 2023/2024	età ≥65		Totale
	no	sì	
no	16	8	24
sì	10	33	43
Totale	26	41	67

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	12.2	1	< .001
N	67		

**Tabella 12** Adesione alla vaccinazione anti-influenzale nella stagione 2023-2024 per età ≥65 anni

### 5.1.2 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per sesso dei pazienti

Sesso		Vaccinazione anti-influenzale 2021/2022		
		no	sì	totale
F	Osservato	21	39	60
	% del totale	31.3 %	58.2 %	89.6 %
M	Osservato	3	4	7
	% del totale	4.5 %	6.0 %	10.4 %
Totale	Osservato	24	43	67
	% del totale	35.8 %	64.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	0.168	1	0.682
N	67		

**Tabella 13** vaccinazione anti-influenzale per sesso nella stagione 2021-2022

<b>Vaccinazione anti-influenzale 2022/2023</b>				
<b>Sesso</b>		<b>no</b>	<b>sì</b>	<b>totale</b>
F	Osservato	23	37	60
	% del totale	34.3 %	55.2 %	89.6 %
M	Osservato	3	4	7
	% del totale	4.5 %	6.0 %	10.4 %
totale	Osservato	26	41	67
	% del totale	38.8 %	61.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	0.0540	1	0.816
N	67		

**Tabella 14** vaccinazione anti-influenzale per sesso nella stagione 2022-2023

<b>Vaccinazione anti-influenzale 2023/2024</b>				
<b>Sesso</b>		<b>no</b>	<b>sì</b>	<b>totale</b>
F	Osservato	22	38	60
	% del totale	32.8 %	56.7 %	89.6 %
M	Osservato	2	5	7
	% del totale	3.0 %	7.5 %	10.4 %
Totale	Osservato	24	43	67
	% del totale	35.8 %	64.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	0.179	1	0.673
N	67		

**Tabella 15** vaccinazione anti-influenzale per sesso nella stagione 2023-2024

### 5.1.3 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per provider di vaccinazione

Provider di vaccinazione		Vaccinazione anti-influenzale 2021/2022		
		no	sì	Totale
Farmacia	Osservato	0	1	1
	% del totale	0.0 %	1.5 %	1.5 %
Igiene e sanità pubblica	Osservato	0	4	4
	% del totale	0.0 %	6.0 %	6.0 %
MMG	Osservato	0	33	33
	% del totale	0.0 %	49.3 %	49.3 %
NN	Osservato	24	0	24
	% del totale	35.8 %	0.0 %	35.8 %
Osp. S. Martino	Osservato	0	5	5
	% del totale	0.0 %	7.5 %	7.5 %
Totale	Osservato	24	43	67
	% del totale	35.8 %	64.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	67.0	4	< .001
N	67		

**Tabella 16** vaccinazione anti-influenzale per provider vaccinale nella stagione 2021-2022

Provider di vaccinazione		Vaccinazione anti-influenzale 2022/2023		
		No	Sì	Totale
Farmacia	Osservato	0	5	5
	% del totale	0.0 %	7.5 %	7.5 %
Igiene e Sanità Pubblica	Osservato	0	4	4
	% del totale	0.0 %	6.0 %	6.0 %
MMG	Osservato	0	29	29
	% del totale	0.0 %	43.3 %	43.3 %
NN	Osservato	26	0	26
	% del totale	38.8 %	0.0 %	38.8 %
Osp. S. Martino	Osservato	0	3	3
	% del totale	0.0 %	4.5 %	4.5 %
Totale	Osservato	26	41	67
	% del totale	38.8 %	61.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	67.0	4	< .001
N	67		

**Tabella 17** vaccinazione anti-influenzale per provider vaccinale nella stagione 2022-2023

Provider di vaccinazione		Vaccinazione anti-influenzale 2023/2024		
		no	sì	Totale
Farmacia	Osservato	0	4	4
	% del totale	0.0 %	6.0 %	6.0 %
Igiene e sanità pubblica	Osservato	0	5	5
	% del totale	0.0 %	7.5 %	7.5 %
MMG	Osservato	0	33	33
	% del totale	0.0 %	49.3 %	49.3 %
NN	Osservato	24	0	24
	% del totale	35.8 %	0.0 %	35.8 %
Osp. S. Martino	Osservato	0	1	1
	% del totale	0.0 %	1.5 %	1.5 %
Totale	Osservato	24	43	67
	% del totale	35.8 %	64.2 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	67.0	4	< .001
N	67		

**Tabella 18** vaccinazione anti-influenzale per provider vaccinale nella stagione 2023-2024

### 5.1.4 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per tipologia di vaccino somministrato

	Marchio vaccinale anti-influenzale					totale
	Fluad®	Efluelda®	Vaxigrip®	Flucelvax®	Influvac®	
stagione 2021/2022	15	1	21	6	0	43
stagione 2022/2023	9	5	1	4	22	41
stagione 2023/2024	15	8	0	1	19	43

**Tabella 19** Adesione alla vaccinazione anti-influenzale nelle tre stagioni rispetto alla tipologia di vaccino

## 5.2 Vaccinazione anti-Covid-19

### 5.2.1 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per età dei pazienti

gruppo età		ciclo primario vaccinazione anti-Covid-19		
		no	sì	totale
25-49	Osservato	1	5	6
	% del totale	1.5 %	7.5 %	9.0 %
50-64	Osservato	2	18	20
	% del totale	3.0 %	26.9 %	29.9 %
65-79	Osservato	2	22	24
	% del totale	3.0 %	32.8 %	35.8 %
80+	Osservato	0	17	17
	% del totale	0.0 %	25.4 %	25.4 %
totale	Osservato	5	62	67
	% del totale	7.5 %	92.5 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	2.32	3	0.509
N	67		

**Tabella 20** vaccinazione anti-Covid-19 per gruppi d'età per ciclo primario

gruppo età		1° booster vaccinazione anti-Covid-19		
		no	sì	totale
25-49	Osservato	2	4	6
	% del totale	3.0 %	6.0 %	9.0 %
50-64	Osservato	3	17	20
	% del totale	4.5 %	25.4 %	29.9 %
65-79	Osservato	2	22	24
	% del totale	3.0 %	32.8 %	35.8 %
80+	Osservato	1	16	17
	% del totale	1.5 %	23.9 %	25.4 %
totale	Osservato	8	59	67
	% del totale	11.9 %	88.1 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	3.68	3	0.298
N	67		

**Tabella 21** vaccinazione anti-Covid-19 per gruppi d'età per primo booster vaccinale

gruppo età		2° booster vaccinazione anti-Covid-19		Totale
		no	sì	
25-49	Osservato	4	2	6
	% del totale	6.0 %	3.0 %	9.0 %
50-64	Osservato	16	4	20
	% del totale	23.9 %	6.0 %	29.9 %
65-79	Osservato	9	15	24
	% del totale	13.4 %	22.4 %	35.8 %
80+	Osservato	7	10	17
	% del totale	10.4 %	14.9 %	25.4 %
totale	Osservato	36	31	67
	% del totale	53.7 %	46.3 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	9.58	3	0.023
N	67		

**Tabella 22** vaccinazione anti-Covid-19 per gruppi d'età per secondo booster vaccinale

gruppo età		3° booster vaccinazione anti-Covid-19		
		no	si	totale
25-49	Osservato	5	1	6
	% del totale	7.5 %	1.5 %	9.0 %
50-64	Osservato	18	2	20
	% del totale	26.9 %	3.0 %	29.9 %
65-79	Osservato	14	10	24
	% del totale	20.9 %	14.9 %	35.8 %
80+	Osservato	11	6	17
	% del totale	16.4 %	9.0 %	25.4 %
totale	Osservato	48	19	67
	% del totale	71.6 %	28.4 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	6.22	3	0.102
N	67		

**Tabella 23** vaccinazione anti-Covid-19 per gruppi d'età per terzo booster vaccinale

## 5.2.2 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per sesso dei pazienti

Sesso		ciclo primario vaccinazione anti-Covid-19		
		no	sì	totale
F	Osservato	5	55	60
	% del totale	7.5 %	82.1 %	89.6 %
M	Osservato	0	7	7
	% del totale	0.0 %	10.4 %	10.4 %
totale	Osservato	5	62	67
	% del totale	7.5 %	92.5 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	0.630	1	0.427
N	67		

**Tabella 24** vaccinazione anti-Covid-19 per sesso per ciclo primario

Sesso		1° booster vaccinazione anti-Covid-19		
		no	sì	totale
F	Osservato	8	52	60
	% del totale	11.9 %	77.6 %	89.6 %
M	Osservato	0	7	7
	% del totale	0.0 %	10.4 %	10.4 %
totale	Osservato	8	59	67
	% del totale	11.9 %	88.1 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	1.06	1	0.303
N	67		

**Tabella 25** vaccinazione anti-Covid-19 per sesso per primo booster vaccinale

		<b>2° booster vaccinazione anti-Covid-19</b>		
<b>Sesso</b>		<b>no</b>	<b>sì</b>	<b>Totale</b>
F	Osservato	32	28	60
	% del totale	47.8 %	41.8 %	89.6 %
M	Osservato	4	3	7
	% del totale	6.0 %	4.5 %	10.4 %
Totale	Osservato	36	31	67
	% del totale	53.7 %	46.3 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	0.0366	1	0.848
N	67		

**Tabella 26** vaccinazione anti-Covid-19 per sesso per secondo booster vaccinale

		<b>3° booster vaccinazione anti-Covid-19</b>		
<b>Sesso</b>		<b>no</b>	<b>sì</b>	<b>totale</b>
F	Osservato	44	16	60
	% del totale	65.7 %	23.9 %	89.6 %
M	Osservato	4	3	7
	% del totale	6.0 %	4.5 %	10.4 %
totale	Osservato	48	19	67
	% del totale	71.6 %	28.4 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$\chi^2$	0.809	1	0.368
N	67		

**Tabella 27** vaccinazione anti-Covid-19 per sesso per terzo booster vaccinale

### 5.2.3 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per provider di vaccinazione

Provider di vaccinazione		Ciclo primario vaccinazione anti-Covid-19		Totale
		No	Sì	
Farmacia	Osservato	0	2	2
	% del totale	0.0 %	3.0 %	3.0 %
Igiene e sanità pubblica	Osservato	0	42	42
	% del totale	0.0 %	63.6 %	63.6 %
MMG	Osservato	0	1	1
	% del totale	0.0 %	1.5 %	1.5 %
NN	Osservato	4	0	4
	% del totale	6.1 %	0.0 %	6.1 %
Osp. S. Martino	Osservato	0	17	17
	% del totale	0.0 %	25.8 %	25.8 %
Totale	Osservato	4	62	66
	% del totale	6.1 %	93.9 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	66.0	4	< .001
N	66		

**Tabella 28** Vaccinazione anti-Covid-19 ciclo primario per provider vaccinale

Provider di vaccinazione		1° booster vaccinazione anti-Covid-19		Totale
		no	sì	
Igiene e Sanità Pubblica	Osservato	0	27	27
	% del totale	0.0 %	40.9 %	40.9 %
Farmacia	Osservato	0	6	6
	% del totale	0.0 %	9.1 %	9.1 %
MMG	Osservato	0	1	1
	% del totale	0.0 %	1.5 %	1.5 %
NN	Osservato	7	0	7
	% del totale	10.6 %	0.0 %	10.6 %
Osp. S. Martino	Osservato	0	25	25
	% del totale	0.0 %	37.9 %	37.9 %
Totale	Osservato	7	59	66
	% del totale	10.6 %	89.4 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	66.0	4	< .001
N	66		

**Tabella 29** Vaccinazione anti-Covid-19 1° booster per provider vaccinale

Provider di vaccinazione		2° booster vaccinazione anti-Covid-19		Totale
		no	sì	
Igiene e Sanità Pubblica	Osservato	0	16	16
	% del totale	0.0 %	24.2 %	24.2 %
Farmacia	Osservato	0	6	6
	% del totale	0.0 %	9.1 %	9.1 %
MMG	Osservato	0	2	2
	% del totale	0.0 %	3.0 %	3.0 %
NN	Osservato	35	0	35
	% del totale	53.0 %	0.0 %	53.0 %
Osp. S. Martino	Osservato	0	7	7
	% del totale	0.0 %	10.6 %	10.6 %
Totale	Osservato	35	31	66
	% del totale	53.0 %	47.0 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	66.0	4	< .001
N	66		

**Tabella 30** Vaccinazione anti-Covid-19 2° booster per provider vaccinale

Provider di vaccinazione		3° booster vaccinazione anti-Covid-19		Totale
		no	sì	
Igiene e Sanità Pubblica	Osservato	0	7	7
	% del totale	0.0 %	10.4 %	10.4 %
Farmacia	Osservato	0	10	10
	% del totale	0.0 %	14.9 %	14.9 %
NN	Osservato	48	0	48
	% del totale	71.6 %	0.0 %	71.6 %
Osp. S. Martino	Osservato	0	2	2
	% del totale	0.0 %	3.0 %	3.0 %
Totale	Osservato	48	19	67
	% del totale	71.6 %	28.4 %	100.0 %

$\chi^2$  Test

	Value	df	p
$\chi^2$	67.0	3	< .001
N	67		

**Tabella 31** Vaccinazione anti-Covid-19 3° booster per provider vaccinale

### 5.2.4 Analisi dell'adesione alla campagna vaccinale per tipologia di vaccino somministrato

dose	Marchio vaccinale anti-Covid-19			NN
	Comirnaty®	Spikevax Moderna®	Vaxzevria Astrazeneca®	
Ciclo primario	51	10	1	0
1° booster	45	13	0	1
2° booster	27	2	0	2
3° booster	19	0	0	0

*Tabella 32 Adesione alla vaccinazione anti-Covid-19 rispetto alla tipologia di vaccino*

### 5.3 Vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19 per la stagione 2023-2024

Vaccinazione anti-influenzale stagione 2023/2024		3° booster vaccinazione anti-Covid-19		Totale
		no	sì	
no	Osservato	21	3	24
	% del totale	31.3 %	4.5 %	35.8 %
sì	Osservato	27	16	43
	% del totale	40.3 %	23.9 %	64.2 %
Totale	Osservato	48	19	67
	% del totale	71.6 %	28.4 %	100.0 %

*Tabella 33 Analisi dell'adesione alla vaccinazione anti-influenzale e anti-Covid-19 effettuate nella stagione 2023-2024*

## 6 Bibliografia

- Adebajo, Ade, e Lisa Dunkley. *ABC of Rheumatology*. BMJ Books, 2018.
- Argula, Rahul G., Celine Ward, and Carol Feghali-Bostwick. "Therapeutic Challenges And Advances In The Management Of Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH) Therapeutics and Clinical Risk Management." *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2019: 16.
- Azoulay, Elie, et al. «Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients.» *Intensive Care Med* (Springer), 2020: 17.
- Beesley, Claire F., et al. "Dysregulated B cell function and disease pathogenesis in systemic sclerosis." *Frontiers in Immunology* (Susan A. Boackle, University of Colorado Denver), 2023: 15.
- Bergamasco, Aurore, Nadine Hartmann, Laura Wallace, and Patrice Verpillat. "Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease." *Clinical Epidemiology - Dove Press Journal*, 2019: 17.
- Bertini Jr, Christopher D., Fareed Khawaja, e Ajay Sheshadri. «Coronavirus Disease-2019 in the Immunocompromised Host.» *Clin Chest Med* 44 (Elsevier), 2022: 13.
- Bosaeed, Mohammad, e Deepali Kumar. «Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons.» *Human vaccines & Immunotherapeutics*, 2018.
- Brown, Andrew, Maria Slade, Helen Ingoe, e Alan Middleton. *Eureka: Rheumatology and Orthopaedics*. Scion Publishing, 2021.
- Bruni, Cosimo, and Laura Ross. "Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* (Elsevier), 2021: 15.
- Bukiri, Heather, and Elizabeth R. Volkman. "Current Advances in the Treatment of Systemic Sclerosis." *Current Opinion in Pharmacology*, 2022: 12.
- C.I. Efrimescu, S. Donnelly, D.J. Buggy. "Systemic sclerosis. Part I: epidemiology, diagnosis." *British Journal of Anaesthesia*, 2022: 10.

- Chaigne, Benjamin, Sarah Léonard-Louis, and Luc Mouthon. "Systemic sclerosis associated myopathy." *Autoimmunity Reviews* 22 (2023) (Elsevier), 2022: 5.
- Cottin, Vincent, and Kevin K. Brown. "Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD)." *Respiratory Research*, 2019: 10.
- Di Battista, Marco, Gemma Lepri, Veronica Codullo, Mattia Da Rio, Alessandra Della Rossa, e Serena Guiducci. «Systemic sclerosis: one year in review 2023.» *Clinical and Experimental Rheumatology* 2023, 2023: 8.
- D.L. 7 gennaio 2022. 7 gennaio 2022.
- D. L. 24 marzo 2022. 2022.
- Duly, Kristine, Francis A. Farraye, e Shubha Bhat. «COVID-19 vaccine use in immunocompromised patients: A commentary on evidence and recommendations.» *Am J Health-Syst Pharm*, 2021: 9.
- EpiCentro ISS. 11 2023. [https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati\\_Ita](https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati_Ita) (consultato il giorno 6 24, 2024).
- EpiCentro.ISS. 18 1 2024. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19> (consultato il giorno 7 1, 2024).
- EpiCentro.ISS. 18 1 2024. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/vaccini-covid-19-raccomandazioni-23-24> (consultato il giorno 7 1, 2024).
- EpiCentro.ISS. 18 1 2024. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-pfizer-biontech> (consultato il giorno 7 2, 2024).
- Fernández-Codina, Andreu, Esperanza Cañas-Ruano, e Janet E. Pope. «Management of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis - a practical approach.» *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 2019: 9.
- Filia, Antonietta, Maria Cristina Rota, Fortunato "Paolo" D'Ancona, e Antonino Bella. *EpiCentro*. 7 9 2023. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025> (consultato il giorno 6 19, 2024).
- Fragoulis, George E., et al. «Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic

- infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.» *RMD Open*, 2022: 11.
- Furer, Victoria, et al. «2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.» *Ann Rheum Dis*, 2020: 14.
- Gentile, Ivan, e Nicola Moriello. «COVID-19 prophylaxis in immunosuppressed patients: Beyond vaccination.» *PLOS Medicine*, 2022: 4.
- Giacomelli, Roberto, et al. "Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment." *Rheumatology International* (Springer), 2017: 11.
- Herrick, Ariane L., Shervin Assassi, and Christopher P. Denton. "Skin involvement in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: an unmet clinical need." *Nature Reviews - Rheumatology*, 2022: 10.
- Hughes, Michael, Yannick Allanore, Lorinda Chung, John D. Pauling, Christopher P. Denton, e Marco Matucci-Cerinic. «Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis.» *Nature reviews - Rheumatology*, 2020: 14.
- Kucharz, Eugeniusz J., e Magdalena Kopeć-Mędrek. «Systemic sclerosis sine scleroderma.» *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2016: 6.
- Kumar, V., A. K. Abbas, e J. C. Aster. *Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie*. Nona. Vol. 1. Milano: Edra S.p.a., 2017.
- Lee, Ainsley Ryan Yan Bin, et al. «Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis.» *BMJ*, 2021: 16.
- Luxi, Nicoletta, et al. «COVID-19 Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for Vaccine Efficacy and Safety.» *Drug Safe*, 2021: 23.
- Maciejewska, Magdalena, Mariusz Sikora, Cezary Maciejewski, Rosanna Alda-Malicka, Joanna Czuwara, e Lidia Rudnicka. «Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis.» *Journal of Clinical Medicine*, 2022: 20.

McGrath, Bridget, Mary Broadhurst, e Christopher Roman. «Infectious disease considerations in immunocompromised patients.» *American Academy of Physician Assistants*, 2020: 10.

*Ministero della Salute.* 9 8 2023.  
<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto> (consultato il giorno 6 19, 2024).

*Ministero della Salute.* 8 5 2024.  
[https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto#:~:text=Dalla%20stagione%202015%2F16%20l,\)%20nella%20stagione%202022%2F2023.](https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto#:~:text=Dalla%20stagione%202015%2F16%20l,)%20nella%20stagione%202022%2F2023.) (consultato il giorno 6 20, 2024).

*Ministero della Salute.* 4 3 2024.  
<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=255> (consultato il giorno 6 20, 2024).

*Ministero della Salute.* 13 6 2024. <https://www.salute.gov.it/reportVacciniAntiCovid/> (consultato il giorno 6 24, 2024).

*Ministro per la Pubblica Amministrazione.* 25 11 2021.  
<https://www.funzionepubblica.gov.it/articolo/ministro/26-11-2021/covid-dall%E2%80%99estensione-obbligo-vaccinale-al-super-green-pass-le-nuove> (consultato il giorno 6 28, 2024).

Murdaca, Giuseppe, et al. «Current Take on Systemic Sclerosis Patients' Vaccination Recommendations.» *Vaccines*, 2021: 20.

Nassar, Mahmoud, et al. "Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an updated review." *Medicine*, 2022: 9.

Nawaz, Iqra, Yashfa Nawaz, Eisha Nawaz, Muhammad Romail Manan, and Adil Mahmood. "Raynaud's Phenomenon: Reviewing the Pathophysiology and Management Strategies." *Cureus*, 2022: 15.

- Negahdaripour, Manica, et al. «Administration of COVID-19 vaccines in immunocompromised patients.» *International Immunopharmacology* (Elsevier), 2021: 13.
- Parodis, Ioannis, et al. "EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis." *Ann Rheum Dis* 2024, 2023: 10.
- Pauling, John D., Michael Hughes, e Janet E. Pope. «Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management.» *Clinical Rheumatology*, 2019: 14.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025*. 20 3 2023.
- Pope, Janet E., Christopher P. Denton, Sindhu R. Johnson, Andreu Fernandez-Codina, Marie Hudson, and Tatiana Nevskaya. "State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis." *Nature Reviews Rheumatology*, 2023: 15.
- «Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024.» 2024.
- Rosamilia, Francesca, et al. «Flu and Pneumococcal Vaccine Coverage in Scleroderma Patients Still Need to Be Prompted: A Systematic Review.» *Vaccines*, 2021: 12.
- Rosendahl, Ann-Helen, Katrin Schönborn, and Thomas Krieg. "Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma)." *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2022: 9.
- Scheen, Marc, et al. "Renal involvement in systemic sclerosis." *Autoimmunity Reviews* 22 (2023) (Elsevier), 2023: 11.
- See, Kay Choong. «Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews.» *Vaccines*, 2022: 17.
- SItI e SIMIT. «Proposte di azioni urgenti per la prossima campagna vaccinale COVID-19 in Italia.» 7 5 2024.
- Sierra-Sepúlveda, Andrea, et al. «Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast.» *BioMed Research International*, 2019: 15.

- Smith, Vanessa, et al. "Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis." *Autoimmunity Reviews* (Elsevier), 2020: 14.
- Sobolewski, Piotr, et al. "Systemic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment." *Reumatologia 2019*, 2019: 13.
- Starnoni, Marta, et al. "Systemic sclerosis cutaneous expression: Management of skin fibrosis and digital ulcers." *Annals of Medicine and Surgery* (Elsevier), 2021: 6.
- Stringer, Thomas, e Alisa N. Femia. «Raynaud’s phenomenon: Current concepts.» *Clinics in Dermatology*, 2018: 10.
- Thoreau, Benjamin, Benjamin Chaigne, e Luc Mouthon. «Role of B-Cell in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis.» *Frontiers in Immunology*, 2022: 13.
- Truchetet, Marie Elise, Nicolò C. Brembilla, and Carlo Chizzolini. "Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis." *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2021: 22.
- Valesini, Guido, e Gabriele Valentini. *Reumatologia per studenti e medici di medicina generale*. III edizione. UNIREUMA, 2018.
- van den Hoogen, Frank, et al. "2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis." *Arthritis & Rheumatism*, 2013: 11.
- Volkman, Elizabeth R., Kristofer Andréasson, and Vanessa Smith. "Systemic sclerosis." *Lancet*, 2023: 31.
- Volkman, Elizabeth R., and Zsuzsanna McMahan. "Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Pathogenesis, assessment, and treatment." *Current Opinion in Rheumatology*, 2022: 17.

## 7 Ringraziamenti

Al termine di questo percorso desidero ringraziare coloro che hanno contribuito alla stesura di questo elaborato e che mi sono stati accanto in questi anni universitari.

Ringrazio il mio Relatore Professore Giuseppe Murdaca, per avermi dato l'opportunità di lavorare a questo studio, per la gentilezza e disponibilità, per aver sempre avuto una parola di supporto.

Ringrazio il mio Correlatore Professore Andrea Orsi per il contributo fondamentale nella revisione.

Ringrazio la Dott.ssa Francesca Stella per avermi seguita da vicino, con entusiasmo e attenta dedizione, è stato un vero piacere lavorare insieme. Ringrazio la Dott.ssa Erica Baldoni per il contributo in merito all'analisi statistica. Ringrazio nuovamente Francesca e ringrazio la Dott.ssa Michela Pagnucco e il Dott. Vincenzo Paolozzi per tutti i preziosi consigli e per i momenti di leggerezza che hanno accompagnato la stesura della tesi.

Ringrazio la mia famiglia, perché non mi ha mai fatto mancare nulla, mi ha permesso di arrivare qui, nonostante le difficoltà. Grazie mamma, papà, Enrico, Giò, zii, so che avete sempre fatto il tifo per me. Grazie ai miei nonni e alle mie zie; io non vi vedo, ma voi sì, ne sono certa.

Ringrazio il mio fidanzato Nicolò, per essermi stato accanto sempre, nei momenti più belli ed in quelli più bui. Grazie Nico per essere te.

Ringrazio le mie amiche, siete tante e vi sono grata. Grazie Linda, per i nostri flussi di coscienza e per le giornate da Tatabox; grazie Marti, per le avventure e le riflessioni; grazie Sofi, per tutti i momenti di studio e soprattutto non studio, grazie Ari, per supportarmi letteralmente da una vita; grazie Fede, Chiara, Ale, Raffi, per tutti i momenti condivisi e per la campagna che ci lega; grazie Salaha, perché mi hai

sostenuta sempre; grazie Silvia, per le chiacchierate e il tuo costante appoggio. Grazie Mari e Marti per quest'ultimo anno di gossip e giornate in biblioteca; grazie Sara, Elena, Francesca, Francesca, Manuela, Elena, Giulia, Chiara, Sara. Grazie ai compagni di TB, grazie Sofi, Fra, Ya, è stato bello lavorare insieme.

A tutti voi auguro il meglio. Grazie per avermi accompagnata fino a qui.  
Vi voglio bene.

*Elena*