

AUTOIMMUNITÀ ENDOCRINO-METABOLICHE E VACCINI: INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Dott.ssa Saveria Bassetti
S.C. Igiene e Sanità Pubblica
ASLVC

Le Notizie belle

- L'Italia ha eliminato la **rosolia**, che non è più endemica nel paese.
- Lo ha annunciato la Commissione di verifica regionale dell'OMS per l'eliminazione del morbillo e della rosolia nella Regione Europea.
- La rosolia è la **terza malattia prevenibile** con la vaccinazione ad essere **eliminata dal nostro Paese**, dopo il vaiolo (eradicato a livello mondiale nel 1980) e la poliomielite (eliminata dalla Regione OMS Europa nel 2002).



Eleventh meeting of the European Regional
Verification Commission for Measles and Rubella
Elimination

8–10 November 2022
Copenhagen, Denmark



Vaccinazioni e autoimmunità

I vaccini possono causare malattie autoimmuni?

In presenza di malattie autoimmuni, le vaccinazioni sono raccomandate? Quali sono le eventuali controindicazioni?

I vaccini possono causare malattie autoimmuni? 1/3

- Le malattie autoimmuni sono plurifattoriali e per il loro sviluppo è richiesta la concomitante presenza di fattori genetici, esogeni ed endogeni.
- Le evidenze scientifiche dimostrano che gli agenti infettivi in soggetti geneticamente predisposti innescano meccanismi autoimmuni che possono portare a malattia autoimmune e, per alcuni di questi agenti, è descritta l'associazione con le malattie autoimmuni più frequentemente correlate.

I vaccini possono causare malattie autoimmuni? 2/3

- Evidenze scientifiche hanno dimostrato che **non esiste correlazione causale tra vaccini e sviluppo di malattie autoimmuni.**
- Con esclusione della rara associazione tra vaccino antinfluenzale e sindrome di Guillain Barrè e vaccino MPR e trombocitopenia il ruolo dei vaccini nello sviluppo di eventuali malattie autoimmuni non è stato stabilito e studi epidemiologici non supportano tale ipotesi.
- Il mimetismo molecolare fra determinanti antigenici delle cellule delle isole pancreatiche ed enterovirus, citomegalovirus, rotavirus, virus della rosolia o della parotite non innesca lo sviluppo di autoimmunità pancreatica e di diabete. Anzi **dove è stata effettuata la vaccinazione universale contro morbillo, parotite e rosolia si è osservato un decremento dell'incidenza del diabete di tipo I.**

I vaccini possono causare malattie autoimmuni? 3/3

- L'eventuale rilievo di positività di autoanticorpi è limitato nel tempo e non accompagnato da manifestazioni cliniche.
- Si può quindi avere, raramente, una reazione autoimmune che non è sinonimo di malattia autoimmune.

In presenza di malattie autoimmuni, le vaccinazioni sono raccomandate?

1/2

- I pazienti con malattie autoimmuni sono a elevato rischio di infezioni, fra le quali quelle prevenibili da vaccino e di ospedalizzazione, con associata potenziale mortalità.
- Questo è riconducibile sia alla malattia di base, che porta a una **disregolata risposta immunologica**, sia alla presenza di **comorbidità** e alla terapia.
- Poiché la terapia è finalizzata a raggiungere in breve tempo la remissione o la bassa attività di malattia nella maggior parte delle patologie autoimmuni, **trattamenti immunosoppressivi intensivi** sono comunemente applicati fin dalle prime fasi della malattia.
- Pertanto nei soggetti con malattie autoimmuni la prevenzione delle malattie infettive riveste un ruolo cruciale. I vaccini diminuiscono le infezioni e di conseguenza minor tasso di ricoveri, di accessi per visite e minor tasso di forme invasive.

In presenza di malattie autoimmuni, le vaccinazioni sono raccomandate?

2/2

- In soggetti con malattia autoimmune vi è una **potenziale riduzione della immunogenicità dei vaccini dovuta sia alla malattia che alle terapie**. Per questo, in linea generale, le indicazioni per le vaccinazioni dei soggetti con malattia autoimmune seguono quelle per i soggetti immunocompromessi (immunodeficienza, trapianto di organo solido, leucemie, ecc).
- La valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore, eventualmente con la consulenza del medico specialista che ha in cura il caso.
- Il parametro sicurezza è importante e nell'ambito delle patologie autoimmuni la sicurezza di un vaccino viene valutata non solo in rapporto alle reazioni avverse gravi ma anche alla riacutizzazione o aggravamento della malattia di base. Questo è valido in modo particolare per i vaccini vivi.

Cosa bisogna considerare:

- Situazione clinica del paziente e terapia
- Dati di efficacia e sicurezza, tipologia (vivi-inattivati) dei vaccini
- Programmi/protocolli vaccinali dedicati
- Eventuali controindicazioni o precauzioni alle vaccinazioni

Indicazioni generali 1/2

- E' raccomandato valutare lo stato vaccinale dei soggetti con patologia autoimmune quando sono ancora immunocompetenti e quindi programmare le vaccinazioni indicate dal calendario e quelle previste per le persone in terapia immunosoppressiva il prima possibile prima dell'inizio del trattamento così da ottenere una immunogenicità ottimale.
- Tuttavia rimane prioritario l'inizio del trattamento, particolarmente nei casi severi di malattia; non è giustificato ritardare l'inizio della terapia per eseguire le vaccinazioni.
- I vaccini vanno somministrati preferibilmente in fase di quiescenza della malattia, anche se non sono state segnalate maggiori reazioni avverse o peggioramento della malattia.
- Nei pazienti con malattia in fase attiva tuttavia la vaccinazione non è preclusa e la valutazione va eseguita caso per caso.

Indicazioni generali 2/2

- I **vaccini inattivati** (ricombinanti, a subunità, polisaccaridici, coniugati e con tossoidi) possono essere somministrati a tutti i pazienti con patologia autoimmune. In tali pazienti può esserci una potenziale riduzione della immunogenicità dei vaccini dovuta principalmente alla terapia eseguita (immunosoppressiva). Per questo, se possibile, i dovrebbero essere somministrati 2 settimane o più prima dell'inizio della terapia.
- I **vaccini vivi** attenuati possono essere somministrati in sicurezza in tutte le malattie autoimmuni che non prevedono terapia immunosoppressiva. Dopo aver iniziato la terapia immunosoppressiva, i vaccini vivi dovrebbero generalmente essere evitati o rimandati dopo la sospensione della terapia stessa. In caso sia prevista una terapia immunosoppressiva dovrebbero essere somministrati possibilmente 4 settimane o più prima dell'inizio della terapia, in base all'esperienza clinica, e sono controindicati nelle 2 settimane precedenti l'inizio della terapia.

Immunosoppressione

ALTO LIVELLO DI IMMUNOSOPPRESSIONE - TERAPIA

1. Glucocorticoidi:

- Alto dosaggio: ≥ 20 mg di prednisone equivalente (> 2 mg/kg/dì) ≥ 7 giorni

2. Immunosoppressori non biologici (DMARDS):

- Methotrexate: > 15 mg/m²/settimana
- Cyclosporine: > 2.5 mg/kg/dì
- Azathioprine: 1-3 mg/kg/dì
- Cyclophosphamide: 0.5-2.0 mg/kg/dì
- Leflunomide: 0.25-0.5 mg/kg/dì
- 6-mercaptopurine: 1.5 mg/kg/dì

3. Immunomodulatori biologici:

- Anti-TNF1 (adalimumab, certulizumab, infliximab, etanercept e golimumab)
- Anticorpi anti-B-linfociti (rituximab)
- Reduced T cell activation (Abatacept)
- Anti IL-6 (Tocilizumab)
- Reduced complement activation (Eculizumab)

Immunosoppressione

BASSO LIVELLO DI IMMUNOSOPPRESSIONE - TERAPIA:

- Terapia con corticosteroidi giornaliera a dosi più basse del livello di immunosoppressione
< 20 mg di prednisone equivalente (> 2 mg/kg/dì) < 7 giorni
- Terapia corticosteroidica a giorni alterni
- Terapia con:
 - metotrexate a un dosaggio ≤ 0.4 mg/kg/settimana
 - azatioprina a un dosaggio ≤ 3 mg/Kg/giorno
 - 6-mercaptopurina a un dosaggio $\leq 1,5$ mg/Kg/giorno

Efficacia e sicurezza dei vaccini

I vaccini sono tra i farmaci più sicuri che abbiamo a disposizione perché:

- Prodotti con tecnologie che ne permettono un'ottimale purificazione
- Sottoposti a numerosi studi e ricerche per verificarne l'efficacia e la massima sicurezza prima della loro commercializzazione
- Sottoposti ad ulteriori studi di sicurezza e d'impatto sulla popolazione anche dopo la loro commercializzazione



Protocolli della Regione Piemonte

CALENDARIO VACCINALE PAZIENTE DIABETICO

Vaccino	PCV13 + Herpes zoster 1 ^a dose	MenACW135Y coniugato + dTpa*	MenB	Herpes zoster 2 ^a dose	Epatite B 1 ^a dose	Epatite B 2 ^a dose	Men B	PS23	Epatite B 3 ^a dose	Influenza	MPRV**
Tempo intercorso dal 1° appuntamento	,	14 giorni	1 mese	2 mesi	2 mesi e mezzo	3 mesi e mezzo	# mesi	6 mesi	9 mesi	Ad ogni stagione, possibile co-somministrazione	Tempistica in base a priorità
Distanza minima ottimale dalla dose precedente dello stesso tipo di vaccino	.	.	.	2 mesi	.	1 mese	" mesi	6 mesi	5 mesi	.	
Distanza massima dalla dose precedente dello stesso vaccino	.	.	.	6 mesi	

* ogni 10 anni

** per i soggetti suscettibili anche a una sola delle malattie (es. morbillo); effettuare 2 dosi a un intervallo minimo di 1 mese.

N.B: non è necessario ricominciare il ciclo vaccinale se viene superata la distanza massima di tempo fra le dosi.

Legenda vaccini:

- PCV13 e MenACW135C → vaccini polisaccaridici coniugati
- MenB → vaccino proteico ricombinante
- (D"0 → vaccino polisaccaridico
- Herpes zoster → vaccino proteico ricombinante adiuvato
- Epatite B → vaccino proteico ricombinante
- dTpa → vaccino con tossoidi e proteine purificate di B. pertussis
- Influenza → vaccini split o proteici (con o senza adiuvante)
- A(1 → vaccini vivi attenuati

Condizioni a rischio elevato di infezione invasiva e relative vaccinazioni raccomandate.

Condizione	Streptococcus pneumoniae	Neisseria meningitidis	Haemophilus influenzae
Alcoolismo cronico	✓		
Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia in elezione	✓	✓	✓
Cardiopatie croniche	✓		
Celiachia	✓		
Deficit fattori del complemento ⁰¹²	✓	✓	✓
Diabete mellito	✓	✓	
Difetti dei Toll like receptors di tipo 4		✓	
Difetti della properdina		✓	
Emoglobinopatie	✓	✓	✓
Epatopatie croniche gravi	✓	✓	
Immunodeficienze congenite e acquisite compresi leucemie, linfomi, mieloma multiplo, neoplasie diffuse, trapianto d'organo o di midollo, soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne e soggetti con patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine	✓	✓	✓
Infezione da HIV	✓	✓	✓
Insufficienza renale/surrenale cronica	✓	✓	
Malattie polmonari croniche	✓		
Perdita di liquor da cause congenite o acquisite	✓	✓	✓
Personale di laboratorio esposto a N. meningitidis		✓	
Portatori di impianto cocleare ⁰¹¹²	✓		✓

(*) Appartengono a questa condizione di rischio anche i soggetti trattati con il principio attivo **Eculizumab**^{§1} in quanto si tratta di un inibitore del complemento terminale che si lega specificamente alla proteina C5.

(**) Non ci sono evidenze che i soggetti con impianto cocleare siano a rischio aumentato di meningite da *Neisseria meningitidis*: mentre la vaccinazione contro l'Hib può essere presa in considerazione in questa categoria di soggetti²-

Le raccomandazioni sull'uso dei due vaccini anti-zoster sono riassunte nella tabella seguente:

CONDIZIONE DI RISCHIO	VACCINO ZLV	VACCINO RZV
Soggetti di 65 anni di età senza altre condizioni di rischio (*)	✓	
Soggetti con Diabete mellito dai 18 anni		✓
Soggetti con Patologia cardiovascolare dai 18 anni		✓
Soggetti con BPCO e asma bronchiale dai 18 anni		✓
Soggetti con immunodeficienza congenita/acquisita o destinati a terapia immunosoppressiva (***) dai 18 anni		✓
Soggetti con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster dai 18 anni		✓

* Da somministrare ai Soggetti di 65 anni di età (vaccinazione della coorte) presso gli ambulatori degli studi MMG o presso i Servizi Vaccinali delle ASL. Il soggetto può essere vaccinato anche negli anni successivi a quello del compimento dei 65 anni ma, considerati i dati di immunogenicità, dovrebbe essere vaccinato preferibilmente entro i 70 anni di età.

** Rientrano tra i soggetti immunodepressi almeno le seguenti condizioni:

- **Immunodeficienza primaria**

- difetti dell'immunità innata: deficit del complemento, difetti delle cellule fagocitiche, difetti associati ai recettori cellulari e alla produzione di citochine;
- difetti dell'immunità adattativa: deficit della produzione delle Ig o di sottoclassi di Ig (agammaglobulinemia, immunodeficienza comune variabile, deficit di IgA, ecc);
- deficit combinati che coinvolgono la funzione delle cellule T (immunodeficienza severa combinata, sindrome DiGeorge, ecc).

- **Immunodeficienza secondaria**

- tumori in trattamento chemio/radio terapeutico
- trapianto di cellule staminali o di organo solido
- malattie infiammatorie croniche tra cui le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI/IBD), malattie immuno-reumatologiche (malattie infiammatorie articolari, LES, vasculiti e connettiviti sistemiche, malattie autoinfiammatorie...), neurologiche, nefrologiche (Malattia renale cronica), ematologiche (anemia emolitica autoimmune, ...)
- infezione da HIV
- pazienti in trattamento con corticosteroidi ad alte dosi (20mg/die di prednisone), farmaci citotossici, inibitori della calcineurina, anticorpi monoclonali (ad esclusione dei pazienti in terapia con anticorpi monoclonali per la sola osteoporosi o per la sola dermatite atopica) e altri immunosoppressori).

Reazione Avversa

L'AIFA definisce una reazione avversa come “una risposta nociva e non intenzionale a un farmaco o a una vaccinazione per la quale è possibile stabilire una relazione causale con il farmaco o la vaccinazione stessa. Per distinguere, quindi, se siamo di fronte a un evento avverso o a una reazione avversa, dobbiamo valutare se è possibile risalire a una causa legata al prodotto medicinale. Non è sufficiente che l'evento si sia verificato a breve distanza dalla vaccinazione o dall'assunzione del farmaco”.

Se il gallo canta all'alba, è il gallo che fa sorgere il sole?



Controindicazione: condizione nel ricevente che aumenta il rischio di gravi reazioni avverse

Precauzione: condizione nel ricevente che può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse o che può compromettere la capacità del vaccino di stimolare l'immunità ed esige, pertanto, una valutazione rischio/beneficio

Avvertenza: condizione nel ricevente in cui le vaccinazioni eseguite sono efficaci e sicure ma possono interferire con gli effetti di alcuni farmaci

Falsa controindicazione: valutazione errata che comporta opportunità perse per la somministrazione dei vaccini



GUIDA ALLE CONTROINDICAZIONI ALLE VACCINAZIONI

Quinta edizione – Febbraio 2018

A cura di *Giovanni Gallo, Rosanna Mei, Elisa Ros e Antonietta Filia*

Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 23 marzo 2018

Sintomi – Stati morbosi - Situazioni Vaccino Vaccinare?

Diabete|mellito (tipo 1 e tipo 2)

tutti

si vedi nota

Nota: tutte le vaccinazioni sono fortemente raccomandate nelle persone diabetiche perché queste persone hanno difetti nella fagocitosi e nella funzione dei neutrofili.⁴ Le vaccinazioni non interferiscono con i livelli di insulina e con il controllo della glicemia.⁴

Diabete mellito (tipo 1 e tipo 2) nei familiari

tutti

si



GUIDA ALLE CONTROINDICAZIONI ALLE VACCINAZIONI

Quinta edizione – Febbraio 2018

A cura di **Giovanni Gallo, Rosanna Mei, Elisa Ros e Antonietta Filia**

Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 23 marzo 2018

Tutti i vaccini		
Controindicazioni	Precauzioni	False controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> -reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose -reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino 	<ul style="list-style-type: none"> -malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre -orticaria generalizzata immediata dopo somministrazione di una precedente dose -reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa) 	<ul style="list-style-type: none"> -allattamento al seno (bambino o puerpera escluso vaccino antifebbre gialla) -anamnesi familiare positiva per morte improvvisa del lattante (SIDS) -anamnesi positiva per allergia nei familiari -allergia alla penicilina, alle proteine del latte e ad altre sostanze non contenute nei vaccini -anamnesi positiva per convulsioni febbrili nei familiari (precauzione per MPRV) -anamnesi positiva per convulsioni febbrili (precauzione per MPRV) -asma, eczema o rinite allergica -assenza di visita pre-vaccinale in soggetti apparentemente sani -contatti non vaccinati -convalescenza dopo malattia -deficit selettivo IgA (escluso Ty21a) e IgG -dermatite atopica e seborroica -diabete tipo 1 e 2 -disturbi della coagulazione -esposizione recente a malattia infettiva o prevenibile con vaccino -febbre dopo precedente dose -fibrosi cistica -gravidanza nei contatti -immunodepressione nei contatti -feto neonatale -malattia acuta lieve, senza febbre o con febbre <38,5° -malattie croniche che non abolano specifiche controindicazioni -malattie neurologiche a eziologia ed evoluzione naturale note -malnutrizione -prematùrità non estrema -reazioni allergiche non gravi dopo precedente dose (anche nei familiari) -reazioni locali lievi o moderate (es. edema, dolore, rossore) dopo precedente dose -sindrome di Down -terapia antibiotica in corso (escluso Ty21a) -terapia con antistaminici -terapia inalante -terapia desensibilizzante

A proposito di false controindicazioni..

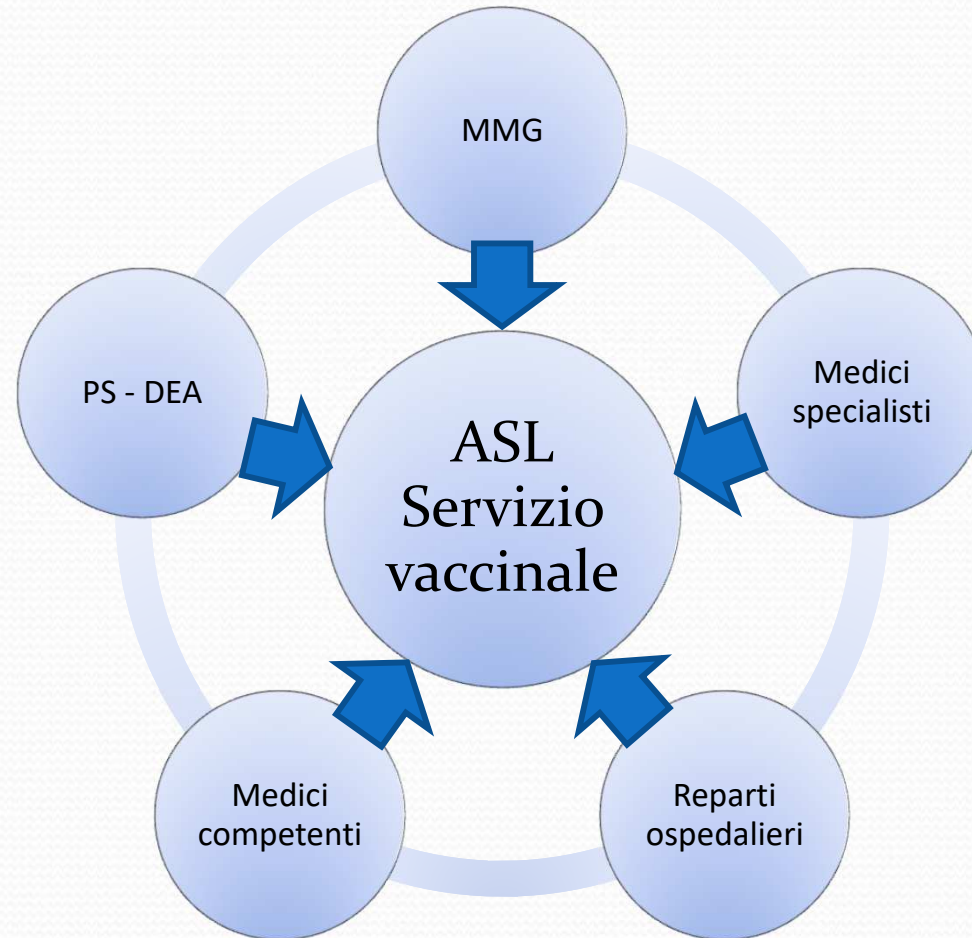


- L'interazione tra vaccini e farmaci è da sempre uno dei più grandi dubbi sia dei pazienti che del personale sanitario.
- Sezione D della Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni "*Terapie e trattamenti*" è un valido aiuto per dirimere i dubbi.
- **L'assunzione di farmaci non pregiudica quasi mai la sicurezza delle vaccinazioni**

Considerazioni

- Nonostante il rapporto beneficio-rischio nei soggetti con patologia autoimmune sia generalmente a favore della somministrazione del vaccino, la «compliance» dei pazienti e degli operatori sanitari nei confronti di questo fondamentale strumento di prevenzione rimane sub-ottimale.
- Una delle motivazioni è la non consapevolezza di essere a rischio di malattie anche gravi e non sono a conoscenza di protocolli vaccinali a loro dedicati.

Primo passo per migliorare..



Raccomandazione da parte di tutti i medici!



Grazie dell'attenzione