



MALATTIA REUMATOLOGICA, TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA E VACCINAZIONE: RISCHI ED EFFICACIA

Quale è la giusta raccomandazione per la vaccinazione in pazienti con malattia infiammatoria/reumatologica? Quali pazienti vanno vaccinati, quando e per che cosa? Quali trattamenti controindicano la vaccinazione?

Le vaccinazioni hanno enormemente ridotto il carico di infezioni pediatriche. I bambini con malattie reumatologiche sono esposti a un aumentato rischio infettivo per il frequente utilizzo di farmaci immunosoppressivi. In questo senso, un piano vaccinale adeguato e sicuro può rivelarsi di vitale importanza per questi pazienti. Dall'altro lato, vaccinare bambini con "risposta immune non efficace" potrebbe impedire di montare un'adeguata protezione anticorpale, o addirittura fungere da stimolo per il sistema immunitario tanto da causare una ricaduta della malattia.

Per rispondere alle domande poste sono stati consultati il "Cassidy, Textbook of Rheumatology 2011", e presi in considerazione i criteri EULAR.

Il Cassidy 2011 suggerisce di vaccinare i bambini con malattie reumatologiche secondo il normale calendario vaccinale nazionale, pur sapendo che vi è una possibilità di riacutizzazione della malattia.

Il testo fornisce alcune raccomandazioni, tra cui quella di:

- evitare le vaccinazioni in bambini con malattia severa, a titolo esclusivamente prudenziale;
- evitare i vaccini con virus vivi in bambini che assumono 2 mg/kg/die o 20 mg/die di steroide;
- somministrare Ig anti-varicella entro 72 h in caso di esposizione al virus della varicella in bambini che non abbiano ancora avuto l'infezione;
- in caso di manifestazione di varicella interrompere la terapia con Methotrexate, continuare lo steroide, somministrare Aciclovir;
- immunizzare per varicella i bambini che potrebbero essere trattati in futuro con terapia immunosoppressiva.

"I bambini con malattie reumatiche debbono seguire il normale calendario vaccinale e sapere che vi è la possibilità di riacutizzazione" (Cassidy, Textbook of Pediatric Rheumatology 2011).

L'EULAR, European League Against Rheumatism, insieme all'American College of Rheumatology, è il più importante organismo scientifico mondiale nel campo delle malattie reumatologiche. Nel 2011 EULAR ha pubblicato una consensus di esperti¹ volta a rispondere alle domande poste, cercando di fornire le raccomandazioni necessarie al corretto trattamento dei bambini con malattie reumatologiche.

L'analisi della letteratura internazionale pubblicata negli ultimi 15 anni non appare particolarmente ricca di studi sulle vaccinazioni nei bambini con malattie reumatiche². Non esistono studi in doppio cieco, controllati, né studi effettuati su ogni singolo vaccino. Per questo motivo, le raccomandazioni EULAR pubblicate utilizzano come criteri di evidenza sia gli studi pubblicati che il Delphi score, punteggio che valuta il consensus tra esperti.

La Tabella 1 mostra le evidenze note per quel che riguarda la terapia immunosoppressiva, l'immunogenicità di alcuni vaccini in terapia e la possibilità di effetti collaterali.

Da sottolineare il fatto che la terapia con corticosteroidi a basse dosi (0,5-2 mg/kg/die) non influenza la risposta sierologica, mentre terapie ad alte dosi producono, almeno per certi vaccini, una scarsa immunizzazione.

Ecco alcune delle raccomandazioni emerse dall'analisi degli studi presi in considerazione da EULAR, il loro grado di evidenza scientifica e il Delphi score a loro associato (da 0 a 10):

1. Quando indicato, secondo le linee guida nazionali, i vaccini non vivi possono essere somministrati nei pazienti reumatologici pediatrici in terapia con glucocorticoidi, DMARD (farmaci modulatori del sistema immunitario) e/o con anti-TNF alfa (evidenza di grado C, Delphi score 9,8).
2. Per garantire una adeguata risposta immune si raccomanda di determinare la presenza di anticorpi vaccinali specifici dopo vaccinazione nei pazienti reumatologici pediatrici trattati con alte dosi di corticosteroidi (> 2 mg/kg o > 20 mg/die per più di 2 settimane) o trattati con Rituximab (evidenza di grado C, Delphi score 8,4).
3. Nei pazienti in cui sia indicata la vaccinazione antipneumococcica o antinfluenzale, si raccomanda di vaccinare prima del trattamento con Rituximab (evidenza di grado C, Delphi score 9,8).

Per i vaccini VIVI ATTENUATI

1. Si raccomanda di evitare vaccini con virus vivi attenuati in pazienti in terapia con farmaci immunomodulanti (DMARD), con alte dosi di glucocorticoidi o farmaci biologici (evidenza di grado D, Delphi score 9,2).
2. Si raccomanda di attenersi alle linee guida vaccinali nazionali per i vaccini vivi attenuati nei pazienti reumatologici pediatrici a meno che non siano in trattamento con corticosteroidi o terapie immunomodulanti ad alte dosi o farmaci biologici (evidenza di grado C, Delphi score 8,9).
3. Si raccomanda un'accurata anamnesi per infezione da varicella, soprattutto prima dell'avvio di alte dosi di corti-

FARMACI IMMUNOSOPPRESSIVI VS IMMUNOGENICITÀ E SICUREZZA DELLA VACCINAZIONE

Farmaco	Immunogenicità (LoE)	Sicurezza (LoE)
Corticosteroidi	Buona immunogenicità per HBV e influenza (2A), PPV (2B), VZV (3). Ridotta risposta al vaccino contro influenza con dosi >10 mg/die e al VZV se terapia combinata di corticosteroidi con altri immunosoppressori	Vaccini combinati con buon profilo di sicurezza (1B), vaccini vivi (VZV, MPR) sicuri in terapia con dosi <10 mg/die
Methotrexate	Buona immunogenicità di HBV (2A), influenza, TT (4), MMR (3) con dosi <15 mg/m ² /sett. Risposta più bassa a PPV con dosi da 13 a 25 mg/sett (2A), tendenza a minore risposta a VZV con Methotrexate 12-25 mg/m ² /sett (3)	Vaccini combinati sicuri (2A) Vaccini vivi (VZV, MMR) sicuri con dosi <15 mg/m ² /sett (3)
DMARD (farmaci modulanti anti-reumatici)	Buona immunogenicità di PPV in terapia con Azatioprina o Ciclofosfamide (3) Scarsa risposta al vaccino influenzale in terapia con Azatioprina, Ciclofosfamide o idrossiclorochina (2A)	Vaccini combinati sicuri (1B)
Anti-TNF alfa	Buona immunogenicità per influenza (2A), PPV (1A), MMR (3), TT(4)	Sicuri i vaccini combinati (2A) e quelli vivi (3)
Rituximab	Buona immunogenicità di TT dopo 6 mesi dalla terapia (1B), scarsa risposta al vaccino dell'influenza, PPV (1B)	Vaccini combinati sicuri

HBV, vaccino epatite B; LoE, level of evidence; MMR, vaccino morbillo-parotite-rosolia; PPV, vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23 valente; TT, vaccino contro tossoide tetanico.

Tabella 1

costeroidi o di farmaci biologici; in caso di anamnesi muta per infezione o vaccinazione considerare la vaccinazione prima dell'avvio della terapia immunosoppressiva (evidenza di grado C, Delphi score 9,5).

Per i vaccini NON VIVI

1. La vaccinazione annuale per influenza va "presa in considerazione" (evidenza di grado D, Delphi score 8,4).
2. Se le vaccinazioni per *Haemophilus*, Pneumococco e Meningococco non sono incluse nel programma vaccinale nazionale, queste sono raccomandate per i pazienti pediatrici reumatologici, soprattutto nel caso in cui presentino bassi livelli di complemento o asplenia o siano in terapia con alte dosi di farmaci immunosoppressivi o biologici (evidenza di grado D, Delphi score 9,3), anche se la risposta al vaccino potrebbe non essere ottimale.

In conclusione

I dati attuali, valutando rischi e benefici, sono sufficienti a incoraggiare l'utilizzo delle vaccinazioni nei bambini con malattie reumatologiche.

Le evidenze scientifiche per numerosi vaccini scarseggiano e per questo le raccomandazioni sono di tipo C o D. La raccomandazione di attenersi ai calendari nazionali di vaccinazione presuppone che ogni calendario tenga in considerazione i dati epidemiologici locali.

In generale l'immunogenicità dei vaccini è buona nei pazienti pediatrici reumatologici. Vi sono alcune eccezioni legate al grado di immunosoppressione e al tipo di vaccino. In particolare, i vaccini inattivati o ricombinanti possono

essere somministrati in terapia cortisonica, immunosoppressiva o in terapia con anti-TNF alfa. Non causano né effetti collaterali né peggioramento della malattia.

La risposta a vari vaccini (influenza, varicella) è ridotta nei pazienti trattati con alte dosi di corticosteroidi, Azatioprina, anti-TNF alfa. La vaccinazione potrebbe andare posposta in caso di malattia in fase di riacutizzazione o in caso di precedente riacutizzazione di malattia dovuta a vaccinazione.

Ci sono ancora pochi dati sulla sicurezza della vaccinazione con virus attenuati, anche se per ora non vi sono segnalazioni di rischio. Ad ogni modo, a titolo prudenziale, tali vaccinazioni andranno evitate in caso di importante immunosoppressione (dosi elevate di steroidi, DMARD/Methotrexate, farmaci biologici).

Bibliografia

1. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(10):1704-12.
2. Dell'Era L, Esposito S, Corona F, Principi N. Vaccination of children and adolescents with rheumatic diseases. *Rheumatology* 2011; 50(8):1358-65.

*Tratto da Confronti in Pediatria 2011
Presentazione di Loredana Lepore
Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste*

Irene Bruno
e-mail: brunoi@burlo.trieste.it