

Le vaccinazioni nei bambini e nelle bambine con malattie infiammatorie croniche immunomediate (IMID)

Massimo Farneti
Pediatria, Ravenna

Le malattie infiammatorie croniche immunomediate (IMID) [1] sono un gruppo di patologie diverse, ma con un denominatore comune: uno stato infiammatorio cronico associato a una regolazione difettosa del sistema immunitario che causa una esagerata risposta immunologica e l'eccessiva produzione di molecole che accendono e mantengono l'infiammazione. Nella stragrande maggioranza dei casi la causa resta ancora sconosciuta. La **Tabella 1** riporta schematicamente le varie tipologie di IMID in età pediatrica.

Tabella 1. Malattie infiammatorie croniche immunomediate (IMID)

Connettività autoimmuni	Lupus eritematoso sistemico, Artrite idiopatica giovanile, dermatomiosite, artrite psoriasica
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)	Morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa, malattia infiammatoria cronica intestinale non classificata
Uveiti	

I giovani pazienti con tali malattie hanno un rischio aumentato di infezioni causato dalla malattia stessa e/o dal trattamento con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori [2]. La prevenzione delle infezioni appare quindi fondamentale nella gestione dei pazienti con IMID e in ciò le vaccinazioni svolgono un ruolo imprescindibile di tutela. Ai pazienti pediatrici con IMID vengono di norma offerte le vaccinazioni comprese nei programmi nazionali di immunizzazione (per l'Italia PNPV 2017-2019). Tuttavia, un PNPV valido per tutti può non essere ottimale per la prevenzione delle infezioni nei pazienti con IMID. Nel PNPV 2017-2019 esiste perciò uno specifico capitolo "Le vaccinazioni per soggetti affetti da alcune condizioni di rischio" [3] che tenta di affrontare le vaccinazioni in pazienti a rischio, ma le condizioni sono talmente numerose e influenzate anche dai trattamenti farmacologici specifici che appare opportuno che il calendario sia personalizzato. Possono infatti essere necessarie vaccinazioni aggiuntive a causa di specifici rischi di infezione, mentre i vaccini vivi attenuati potrebbero essere controindicati in circostanze specifiche. Inoltre, alcune vaccinazioni possono essere meno efficaci e la tempistica della vaccinazione, in relazione al trattamento e all'attività della malattia, può dover essere modificata. Pertanto, i pazienti con IMID richiedono un programma di vaccinazioni su misura che tenga conto dell'attività della malattia, del trattamento, del rischio di infezione, della sicurezza e dell'efficacia dello specifico vaccino. Generalmente questo gruppo di malattie non è presente alla nascita per cui per mol-

ti di questi pazienti almeno il ciclo vaccinale di base è concluso prima della comparsa della malattia permettendo così, almeno in parte, una buona protezione di base.

Negli ultimi vent'anni sono state effettuate a livello internazionale due importanti revisioni congiunte da parte della European Alliance of Rheumatology Associations e della Paediatric Rheumatology European Society (EULAR/PReS) della letteratura sulle vaccinazioni in pazienti pediatrici affetti da malattie reumatiche infiammatorie autoimmuni che rappresentano la maggior parte dei pazienti IMID, alla revisione pubblicata nel 2022 si farà riferimento nel prosieguo di questo articolo [4].

La novità più rilevante nel panorama delle vaccinazioni nei pazienti pediatrici IMID è la grande massa di nuovi dati sugli effetti dei farmaci modificanti la malattia biologica (DMARD) sull'immunogenicità delle vaccinazioni, dati fino a una decina di anni fa del tutto assenti.

I DMARD sono agenti immunosoppressivi e immunomodulatori e sono classificati come [5]:

- i **csDMARD** (conventional synthetic DMARD): sono i DMARD convenzionali;
- i **tsDMARD** (targeted synthetic DMARD): sono DMARD di seconda generazione, in grado di agire su bersagli molecolari specifici;
- i **bDMARD** (biological DMARD): sono farmaci biologici di nuova concezione, in genere anticorpi monoclonali, ma anche proteine di fusione o sintetiche.

I **csDMARD** comunemente usati includono metotrexato (MTX), azatioprina, ciclofosfamide, leflunomide, micofenolato mofetile, tacrolimus, idrossiclorochina, ciclosporina e sulfasalazina.

I **tsDMARD** come gli inibitori delle Janus (JAK) chinasi, sono farmaci in grado di "spegnere" la risposta infiammatoria; appartengono a questa categoria il baricitinib, e il tofacitinib. Questi farmaci possono essere utilizzati da soli o in associazione ai csDMARD.

I **bDMARD** sono stati introdotti all'inizio degli anni Novanta e di solito vengono prescritti in aggiunta o in sostituzione di DMARD convenzionali dopo il fallimento di tali farmaci (attività della malattia in corso o progressione della malattia clinica o radiografica). I DMARD biologici sono altamente specifici e prendono di mira un percorso specifico del sistema immunitario. In tale categoria di farmaci quelli più utilizzati sono: farmaci inibitori di molecole infiammatorie es. TNF (infliximab, adalimumab, etanercept), IL-1 (anakinra, canakinumab), IL-6 (tocilizumab, sarilumab); farmaci bloccanti l'azione dei linfociti B (rituximab), o dei linfociti T (abatacept). L'uso di bDMARD è notevolmente aumentato negli ultimi anni, per esempio fino al 100% dei pazienti con AIG sistemica usa oggi i bDMARD [6-7]. Non bisogna tuttavia dimenticare che in alcune fasi delle IMID i cortisonici, prednisolone in primis, sono ancora oggi farmaci molto importanti per il controllo di questo tipo di malattie.

Gli esperti del gruppo EULAR/PReS hanno considerato immunodepressi, a prescindere dal tipo di IMID presa in considerazione, tutti i giovani pazienti che assumono:

- **prednisolone** $\geq 0,5$ mg/kg/die per ≥ 2 settimane;
- **csDMARDs**: MTX ≥ 15 mg/m2/settimana o ≥ 25 mg/settimana, ciclosporina $> 2,5$ mg/kg/giorno, azatioprina ≥ 3 mg/kg/giorno, ciclofosfamide per via orale $> 2,0$ mg/kg/giorno, leflunomide $\geq 0,5$ mg/kg/giorno, micofenolato mofetile ≥ 30 mg/kg/giorno o > 1000 mg/giorno, tacrolimus $> 1,5$ mg/giorno;
- **tsDMARDs** (a qualsiasi dosaggio);
- **bDMARDs** (a qualsiasi dosaggio);
- **combinazione di DMARDs**, a qualsiasi dosaggio.

Il documento di consenso di EULAR/PReS sulle vaccinazioni pone 6 principi generali e 7 raccomandazione specifiche che analizzeremo brevemente.

Principi generali per le vaccinazioni dei pazienti pediatrici

- A) **Lo stato vaccinale deve essere rivalutato annualmente** dallo specialista curante tenendo conto dello stato della malattia, delle terapie in corso o programmate a breve termine. Considerando il ruolo fondamentale della pediatria di famiglia nella assistenza in Italia, è opportuno che tali professionisti siano coinvolti nella valutazione e si facciano anche parte attiva di tale controllo. Tale rivalutazione annuale è tanto più importante in considerazione anche del fatto che al momento vi è una copertura vaccinale subottimale in questi pazienti, in parte dovuta a una certa resistenza dei genitori, timorosi degli eventuali effetti collaterali delle vaccinazioni nei loro figli malati.
- B) **Le vaccinazioni dovrebbero essere preferibilmente somministrate durante la malattia quiescente.** È ancora in gran parte sconosciuto se i pazienti con un'elevata attività della malattia di base possano essere vaccinati in modo efficace e sicuro. È pertanto opinione condivisa degli esperti di vaccinare, quando possibile, durante la malattia quiescente, ma non vi è alcuna controindicazione assoluta alla vaccinazione durante un'attività di malattia elevata.
- C) **Le vaccinazioni dovrebbero essere somministrate, se possibile, 2-4 settimane prima dell'inizio dell'immunosoppressione** (soprattutto terapie di deplezione delle cellule B), ma il trattamento se necessario non dovrebbe mai essere posticipato. Quando esiste un correlato fra risposta immunitaria sierologica e protezione (es. vaccinazione antitetanica) tali risposte immunitarie sierologiche devono essere misurate dopo la vaccinazione. Qualora la risposta sia deficitaria può essere presa in considerazione una dose booster.
- D) **I pazienti pediatrici devono aderire ai programmi nazionali di immunizzazione** (per l'Italia PNPV 2017-2019) comprese le regole generali applicabili alle vaccinazioni per i viaggi, a eccezione dei vaccini vivi attenuati nei pazienti immunosoppressi. Considerazioni specifiche si applicano in questo caso e saranno riprese nel principio generale finale e nelle raccomandazioni specifiche per vaccino.
- E) **I vaccini non vivi possono essere somministrati a pazienti pediatrici in terapia con glucocorticosteroidi o DMARD.** I vaccini contro HPV, epatite A e B, meningococchi C, pneumococchi (PPSV-23 e PCV7, PCV10 o PCV13), influenza stagionale, tetano e difterite sono stati studiati in questi ultimi anni in pazienti con IMID. Questi vaccini non hanno aggravato la malattia sottostante o causato eventi avversi gravi. La maggior parte degli studi ha mostrato un'immunogenicità accettabile di questi vaccini nei pazienti che usano glucocorticosteroidi o DMARDs. Va tenuto presente che la maggior parte degli studi presi in considerazione includeva pazienti con malattia quiescente trattati con farmaci immunosoppressori a dosi relativamente basse; si deve perciò considerare che l'immunogenicità dei vaccini non vivi in corso di forte immunosoppressione può essere diminuita.
- F) **I vaccini vivi attenuati dovrebbero essere evitati nei pazienti pediatrici immunosoppressi, a eccezione del richiamo MPR e della vaccinazione contro la varicella in condizioni specifiche.** Il tutto sarà meglio specificato nelle raccomandazioni.

Raccomandazioni specifiche per le vaccinazioni dei pazienti pediatrici

1. Raccomandazioni per vaccini non vivi

- A) **La vaccinazione contro l'influenza stagionale (non vaccino vivo) è fortemente raccomandata nei pazienti pediatrici che eseguono terapie immunosoppressive.** Non essendoci studi specifici su pazienti pediatrici senza trat-

tamento immunosoppressivo, le indicazioni 2022 sono più limitate rispetto a quelle del 2011 che la consigliavano in tutti i pazienti pediatrici estrapolando però i risultati di studi su pazienti adulti. In conclusione, i pazienti pediatrici in immunosoppressione sembrano essere a rischio di infezioni influenzali e la vaccinazione è sicura e discretamente immunogena.

- B) **La vaccinazione pneumococcica con vaccino coniugato (PCV) è raccomandata in tutti i pazienti non vaccinati.** L'immunogenicità e la sicurezza dei PCV è stata dimostrata anche nei pazienti pediatrici, compresi i pazienti trattati con MTX e glucocorticosteroidi. Recentemente si sono accumulati lavori anche in pazienti trattati con bDMARD che ne hanno confermato sicurezza e immunogenicità. Rimane aperta la questione se i pazienti pediatrici debbano ricevere anche una vaccinazione di richiamo con il PPSV-23. Sfortunatamente non sono ancora disponibili studi sull'incidenza di malattia pneumococcica invasiva (IPD) nei pazienti pediatrici, né ci sono studi sull'efficacia del PPSV-23 in aggiunta ai PCV nel prevenire l'IPD. Per questi motivi il documento di consenso di EULAR/PRES riporta che non ci sono evidenze per aggiungere il PPSV-23 e quindi tale vaccinazione non può (ancora) essere raccomandata come cura standard in tutti i pazienti pediatrici. Tuttavia, PPSV-23 può essere preso in considerazione nei pazienti immunodepressi o nei pazienti affetti da LES, poiché è sicuro e immunogenico. Si consiglia quindi in questi casi di somministrare la vaccinazione PPSV-23 ogni 5 anni, in accordo con le linee guida per adulti, in aggiunta ai PCV.
- C) **La vaccinazione contro il tetano deve essere somministrata in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale.** In caso di indicazione per tale vaccinazione/rivaccinazione a causa di un trauma a rischio, l'immunizzazione passiva (immunoglobuline iperimmuni) è raccomandata per i pazienti sottoposti a terapia di deplezione delle cellule B negli ultimi 6 mesi poiché tale trattamento deprime fortemente la produzione anticorpale e di conseguenza il livello di anticorpi TT in soggetti precedentemente vaccinati. Tre recenti studi hanno mostrato concentrazioni di anticorpi TT inferiori a quelli protettivi nei pazienti pediatrici diversi anni dopo la vaccinazione; ciò può rendere opportuno un dosaggio degli anticorpi TT e una eventuale anticipazione del richiamo se necessario. Il vaccino TT è sicuro e non sono stati osservati eventi avversi correlati anche dopo la vaccinazione DT. Ciò rafforza l'indicazione di anticipare senza rischi il richiamo TT se necessario.
- D) **La vaccinazione contro l'HPV dovrebbe essere somministrata in ottemperanza con il PNPV ai pazienti pediatrici.** Tale vaccinazione è fortemente raccomandata nei pazienti con lupus eritematoso sistemico non vaccinati poiché esistono dati sul più alto rischio, in questi pazienti, della persistenza dell'infezione da papilloma virus e della comparsa di lesioni precancerose.

2. Raccomandazioni per i vaccini vivi attenuati

Queste raccomandazioni si riferiscono solo ai vaccini vivi attenuati sistemici che vengono iniettati per via intramuscolare o sottocutanea e non ai vaccini somministrati sulle mucose come il vaccino influenzale vivo attenuato (spray nasale) e il vaccino contro il rotavirus (vaccino per os). Il vaccino antirotavirus ha scarsa importanza nei pazienti pediatrici IMID mentre quello influenzale vivo potrebbe essere interessante soprattutto per la facilità nell'utilizzo ma bisognerà aspettare lavori specifici prima di formulare raccomandazioni.

- A1) **La vaccinazione di richiamo contro morbillo/parotite/rosolia (MMR) può essere somministrata ai pazienti in trattamento con MTX.**

La vaccinazione di richiamo MMR negli studi effettuati non ha indotto riacutizzazioni della malattia di base e non sono state notate infezioni dovute ai virus attenuati contenuti nel vaccino. Tutti i pazienti testati hanno mostrato un aumento significativo delle concentrazioni anticorpali. Poiché la correlazione tra le concentrazioni di anticorpi specifici per morbillo e rosolia e la protezione contro le infezioni è buona, questi pazienti sono da considerarsi immunoprotetti; tuttavia, la persistenza di questi anticorpi potrebbe essere più breve anche se gli studi effettuati non hanno dato risultati univoci. Per maggior sicurezza può essere opportuno valutare nel tempo la sieroprotezione.

- A2) **La vaccinazione di richiamo MMR** per i pazienti trattati con glucocorticosteroidi a basso dosaggio, farmaci anti-TNF, anti-IL1 e anti-IL6 può essere presa in considerazione. La raccomandazione rispetto al richiamo MMR è stata sdoppiata poiché gli studi eseguiti negli ultimi dieci anni sulla sicurezza in corso di terapie con cortisonici o bDMARD non hanno fornito risultati univoci. Ciò ha comportato un atteggiamento più prudente consigliando una maggior cautela rispetto alle indicazioni per i pazienti in trattamento solo con MTX. È tuttavia da segnalare che in un ampio studio retrospettivo multicentrico pubblicato nel 2020 [8] anche su pazienti pediatrici in trattamento con bDMARD non sono state osservate infezioni indotte dal vaccino e nessuno ha avuto eventi avversi moderati o gravi.
- B1) **La vaccinazione contro la varicella (VZV)** dovrebbe essere fortemente presa in considerazione nei pazienti naive alla vaccinazione/infezione della varicella in trattamento con MTX.
- B2) **La vaccinazione VZV** nei pazienti naive alla vaccinazione/infezione della varicella in trattamento con glucocorticosteroidi a basso dosaggio, farmaci anti-TNF, anti-IL1 e anti-IL6 può essere presa in considerazione. I pazienti immunocompromessi hanno un rischio più elevato, in caso di varicella, di complicanze costituite da sovrainfezione batterica delle lesioni cutanee, polmonite, encefalite, epatite o complicanze emorragiche. Nei pazienti pediatrici IMID, naive per VZV, c'è sempre la minaccia della varicella. Le esposizioni devono essere evitate, causando ai bambini allontanamento temporaneo da scuola e dai gruppi di gioco/sport, il trattamento immunosoppressivo può dover essere interrotto con conseguenze potenzialmente negative sulla malattia e vi è il rischio di una grave malattia disseminata. Pur essendo ancora insufficienti i dati sull'efficacia del vaccino contro la varicella nella prevenzione delle infezioni da VZV nei pazienti pediatrici con IMID, i dati sulla sua sicurezza, anche sotto trattamento con bDMARD, appaiono tranquillizzanti. Pertanto appare ragionevole raccomandare tale vaccinazione. Nei pazienti in trattamento con glucocorticosteroidi a basso dosaggio, farmaci anti-TNF, anti-IL1 e anti-IL6 rimane, come per il vaccino MMR, una maggior cautela, che sembra però non suffragata da studi specifici.

L'ultima raccomandazione non rappresenta una indicazione prioritaria per i pazienti europei dato che il virus della febbre gialla non è presente nel nostro continente; pur tuttavia con la presenza nel territorio europeo di popolazioni immigrate provenienti dall'Africa, Asia e Sudamerica, può succedere che bambini e bambine affetti da IMID originari di quei continenti debbano o vogliano tornare nei Paesi di origine ove può essere alto il rischio di febbre gialla e l'ultima raccomandazione affronta appunto il problema di tale vaccinazione nei pazienti con IMID. Può anche non essere impossibile che qualche famiglia con bambini con IMID desideri passare le ferie in Paesi a rischio, al di là di sconsigliare tale scelta la raccomandazione può dare utili indicazioni.

- C) **La vaccinazione contro la febbre gialla (YF)** dovrebbe essere evitata in tutti i pazienti immunosoppressi. Non esistendo al momento dati sulla sicurezza del vaccino YF primario nei pazienti pediatrici IMID immunosoppressi, è opportuno evitare la vaccinazione in corso di terapia immunosoppressiva. Qualora fosse necessario vaccinare poiché il rischio di contrarre la febbre gialla è alto, sarebbe opportuna, se possibile, la sospensione temporanea della terapia immunosoppressiva. Non esistendo linee guida internazionali si rimanda a una recente pubblicazione della Società brasiliana di reumatologia che riporta i periodi consigliati di interruzione dei farmaci prima della vaccinazione [9]; c'è invece consenso sulla ripresa dei farmaci che deve essere almeno dopo quattro settimane dalla vaccinazione. I pazienti con IMID senza terapia immunosoppressiva possono essere vaccinati per la YF in tutta sicurezza.

Nessuna raccomandazione sui vaccini anti Covid-19 in pazienti pediatrici con IMID è inclusa nel documento di consenso di EULAR/PRES, poiché gli studi erano ancora in corso al momento della sua pubblicazione. Negli ultimi mesi sono diventati disponibili i primi studi sul vaccino BNT162b2 mRNA Covid-19. Questi primi rapporti mostrano una buona immunogenicità a breve termine con livelli anticorpali lievemente inferiori rispetto ai controlli sani e solo un lieve aumento di effetti collaterali, tutto ciò anche nei bambini in trattamento immunosoppressivo [10]. I richiami vaccinali sembrano inoltre efficaci nel migliorare la protezione a breve termine senza un aumento significativo degli effetti collaterali. ■

Bibliografia

1. <https://www.osservatoriomalattierare.it/altre-malattie-croniche/11744>.
2. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007 May;26(5):663-670.
3. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019.
4. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis* 2023 Jan;82(1):35-47.
5. Cari L. L'artrite reumatoide quali farmaci abbiamo a disposizione? <https://www.sifweb.org/sif-magazine/articolo/l-artrite-reumatoide-quali-farmaci-abbiamo-a-disposizione-2022-11-17>.
6. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to target using recombinant interleukin-1 receptor antagonist as first-line monotherapy in new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a five-year follow-up study. *Arthritis Rheumatol* 2019 Jul;71(7):1163-1173.
7. Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2017 Feb;51(2):100-110.
8. Uziel Y, Moshe V, Onozo B et al. Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: multicenter, retrospective data collection. *Vaccine* 2020 Feb 24;38(9):2198-2201.
9. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol* 2019 Apr 29;59(1):17.
10. Heshin-Bekenstein M, Ziv A, Toplak N et al. Safety and immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents with rheumatic diseases treated with immunomodulatory medications. *Rheumatology (Oxford)* 2022 Nov 2;61(11):4263-4272.