

Vaccinazione delle persone affette da malattie infiammatorie croniche dell'intestino o di altre malattie gastro-intestinali (auto-)immunomediatae: principi e raccomandazioni

Le vaccinazioni sono particolarmente importanti per le persone affette da malattie gastro-intestinali (auto-)immunomediatae. I principi e le raccomandazioni per questi pazienti a rischio, riassunti qui sotto, sono il risultato di una ricerca bibliografica effettuata dalla Commissione federale per le vaccinazioni.

A causa della loro malattia di base e dei loro trattamenti immunomodulatori o immunosoppressori, le persone affette da malattie gastro-intestinali (auto-)immunomediatae presentano un rischio maggiore di contrarre infezioni, in particolare infezioni evitabili con la vaccinazione come quelle dovute agli pneumococchi e ai virus varicella-zoster, influenza, epatite B e papillomavirus umani (HPV). La prevenzione tramite la vaccinazione è dunque particolarmente importante per questo gruppo di pazienti, anche in considerazione del fatto che la loro protezione vaccinale è spesso incompleta.

Per le persone affette da malattie gastro-intestinali (auto-)immunomediatae, le raccomandazioni in materia di vaccinazioni si fondano sui seguenti principi (tabelle 1 e 2):

1. Non esiste al momento nessun elemento che provi l'esistenza di un nesso di causalità tra le vaccinazioni e le malattie infiammatorie croniche intestinali o altre malattie gastro-intestinali (auto-)immunomediatae.
2. Non c'è nessuna controindicazione specifica alla vaccinazione con vaccini inattivati o vivi attenuati nelle persone affette da una di queste malattie, nella misura in cui non sono sotto trattamento immunosoppressore. Infatti, la sicurezza dei vaccini è stata ampiamente dimostrata. I vaccini non costituiscono il
3. Al momento dell'anamnesi di questi pazienti si raccomanda di rilevare e documentare sistematicamente gli antecedenti di varicella, lo stato vaccinale e, se necessario, di completare le vaccinazioni. Bisogna assicurarsi in particolare che le vaccinazioni con vaccini vivi attenuati (morbillo, orecchioni, rosolia (MOR), varicella e, se del caso, febbre gialla) sono complete, poiché questi vaccini non devono essere somministrati alle persone sotto trattamento immunosoppressore. Il controllo sierologico della protezione contro la varicella e il morbillo è da effettuare indipendentemente dallo stato vaccinale e dagli antecedenti, mentre quello della protezione contro la rosolia è necessario solo se lo stato vaccinale è incompleto.
4. I pazienti sieronegativi che non possono essere vaccinati a causa di una immunosoppressione dovrebbero, in caso di esposizione, beneficiare di specifiche precauzioni (immunoglobuline contro il morbillo, antivirali contro la varicella).
5. I vaccini hanno un'efficacia massimale durante le fasi di stabilità della malattia ed è dunque opportuno somministrarli in questi periodi.
6. Nella misura del possibile bisogna completare le vaccinazioni prima di qualsiasi trattamento immunosoppressivo. Idealmente, il MOR, il vaccino contro la varicella e, se necessario, il vaccino contro la febbre gialla dovrebbero essere somministrati almeno 4 settimane prima dell'inizio dell'immunosoppressione. I vaccini inattivati possono essere somministrati in qualsiasi momento, ma la loro efficacia potrebbe essere diminuita sotto trattamento immunosoppressore.
7. Si deve evitare di vaccinare durante la fase d'induzione di un trattamento immunosoppressore, poiché i) durante questa fase le dosi d'immunosoppressori sono elevate, ciò che diminuisce la sicurezza dei vaccini vivi e l'immunogenicità dei vaccini inattivati e ii) gli effetti indesiderati possibili sono difficilmente interpretabili a causa dell'instabilità propria a questa fase della malattia.
8. Per le persone già sotto trattamento immunosoppressivo, si raccomanda di somministrare le vaccinazioni nel momento in cui l'immunosoppressione è la più bassa, per aumentare la loro efficacia.
9. I vaccini inattivati sono generalmente ben tollerati – che i pazienti siano sotto immunosoppressori o meno – ma i vaccini vivi espongono al rischio di replicazione e di diffusione del ceppo vaccinale. I vaccini vivi che hanno un potenziale di replicazione elevato (p.es. febbre gialla) sono in generale controindicati nelle persone che ricevono un trattamento con effetto immunosoppressivo; tuttavia,

in determinate condizioni, possono essere utilizzati malgrado l'immunosoppressione (tabella 1).

10. È importante rispettare gli intervalli di tempo raccomandati tra l'interruzione o la sospensione di un trattamento immunosoppressore e la somministrazione di un vaccino vivo attenuato (tabella 2).
11. Siccome la vaccinazione può essere meno efficace nelle persone sotto immunosoppressione, si raccomanda di eseguire un controllo della risposta immunitaria 4 – 6 settimane dopo l'ultima dose di vaccino, se una sierologia quantitativa è disponibile e utile. Per quanto concerne la protezione vaccinale, esistono dei correlati (titoli anticorpali protettori e valori soglia corrispondenti) per la difterite, il tetano, gli pneumococchi, *Haemophilus influenzae* di tipo b, la varicella, il morbillo, l'epatite A e B, la rabbia e l'encefalite da zecche (FSME) (vedi tabella 3, tratta da [1]).
12. La risposta immunitaria dopo un richiamo è meno influenzata da un trattamento immunosoppressore che non la risposta dopo la prima dose del vaccino, pertanto non sono indicati controlli sierologici.
13. Le raccomandazioni concernenti le vaccinazioni di base (comprese quelle relative all'epatite B e ai HPV) si applicano pure ai pazienti affetti da una malattia gastro-intestinale (auto-)immunomediata. I pazienti sotto trattamento immunosoppressore che appartengono a questo gruppo a rischio, oltre alle vaccinazioni specificamente raccomandate per loro, dovrebbero beneficiare in particolare di quelle contro il virus dell'influenza e gli pneumococchi. La vaccinazione contro l'herpes zoster con un vaccino vivo attenuato (Zostavax®) è indicata per i pazienti di età compresa tra 50 e 79 anni che si apprestano a ricevere degli immunosoppressori e che non presentano nessun deficit immunitario maggiore al momento della somministrazione del vaccino. Idealmente, questa dovrebbe avvenire almeno 4 settimane prima dell'inizio di un trattamento immunosoppressore pesante.

Tabella 1:
Immunosoppressori e vaccinazioni

	Nessuna contro-indicazione	Contro-indicazione relativa ⁹⁾	Contro-indicazione assoluta
Vaccini inattivati	Tutti gli immunosoppressori Rischio di diminuzione dell'immunogenicità		Nessuna
Vaccini vivi attenuati ¹⁾ MOR, varicella, febbre gialla, herpes zoster ²⁾	Corticoterapia³⁾ Sistemica: solo di breve durata o a basse dosi Trattamento di sostituzione Uso topico Budesonide⁴⁾ Sulfasalazina Mesalazina Olsalazina Balsalazide Vedolizumab⁵⁾	Metotrexato⁷⁾ Azatioprina⁸⁾ 6-mercaptopurina⁹⁾ 6-TGN (Lanvis®)¹⁰⁾	Corticoterapia¹¹⁾ Sistemica, a dosi elevate e ≥ 2 settimane Leflunomide Ciclosporina A Micofenolato Ciclofosfamide Tacrolimus Adalimumab Certolizumab Golimumab Infliximab Ustekinumab

1) Per precauzione, il vaccino vivo orale contro la febbre tifoide (Vivotif®) è da evitare nei pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica dell'intestino.

2) Il vaccino (vivo attenuato) contro l'herpes zoster (Zostavax®) non dovrebbe essere somministrato ai pazienti che hanno seguito recentemente o che stanno tuttora seguendo un trattamento immunosoppressore, in particolare nel caso in cui diversi farmaci sono associati. Tuttavia, il vaccino non è controindicato per i pazienti che ricevono dei corticosteroidi topici o per via inalatoria, dei corticosteroidi a basse dosi, dei farmaci immunosoppressivi a basse dosi, **ad eccezione del metotrexato, sotto terapia del quale, secondo Swissmedic, la vaccinazione è controindicata a qualsiasi dosaggio** [2].

3) Trattamento di breve durata, < 2 settimane e a basse dosi: equivalenti a prednisone <20 mg/giorno (adulto) o <0,5 mg/kg/giorno (bambino), trattamento di sostituzione, uso topico considerato come non sistemico (vie respiratorie, pelle, occhi, orecchie) e iniezioni (intra-articolari, borse sierose, tendini)

4) Budesonide, ≤6 mg/giorno

5) Vaccini orali (ad esempio vaccino inattivato contro il colera) non sono raccomandati sotto terapia con Vedolizumab o altri α4β7 integrin inibitori perché non sono immunogeni.

6) Questa raccomandazione vale per i pazienti trattati con un solo immunosoppressore ma non per quelli che seguono un trattamento combinato poiché questo è suscettibile d'accentuare l'effetto immunosoppressore e i vaccini vivi possono essere controindicati.

7) I vaccini vivi sono generalmente controindicati se la dose di metotrexato è >0,4 mg/kg/settimana o >20 mg/settimana. Non si dispone di dati per il bambino; il limite superiore potrebbe essere differente. Varicella, MOR, febbre gialla: nei casi clinicamente stabili, i vaccini vivi possono essere somministrati se la dose di metotrexato è bassa (≤0,4 mg/kg/settimana o ≤20 mg/settimana) [3]. Questo approccio, basato sull'opinione di esperti, necessiterà di un monitoraggio nel futuro.

8) Solo varicella e zoster: vaccinazione possibile se azatioprina ≤3,0 mg/kg/giorno; al di là o per altri vaccini vivi: controindicata. Non si dispone di dati per il bambino; il limite superiore potrebbe essere differente [4, 5].

9) Solo varicella e zoster: vaccinazione possibile se 6-mercaptopurina ≤1,5 mg/kg/giorno, al di là o per altri vaccini vivi: controindicata. Non si dispone di dati per il bambino; il limite superiore potrebbe essere differente [4, 5].

10) Uso *off label* in Svizzera. Un valore soglia per la somministrazione di vaccini vivi attenuati non è ancora stato definito.

11) Dosi elevate: equivalenti a prednisone ≥20 mg/giorno (adulto), ≥0,5 mg/kg/giorno (bambino).

14. La protezione dei pazienti sotto immunosoppressori comporta anche la vaccinazione del loro entourage (cocooning), le cui vaccinazioni devono essere verificate e se necessario completate (in particolare quelle contro l'influenza, la varicella, gli orecchioni, il morbillo e la rosolia).
15. Per precauzione, il vaccino orale vivo contro la febbre tifoide (Vivotif®) è da evitare nei pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica dell'int-

stino. Questa raccomandazione non si fonda però su dati scientifici.

Questi diversi principi sono descritti in un documento di riferimento in inglese (*Vaccination in patients with inflammatory bowel diseases and other gastroenterological (auto)immune conditions*), prossimamente disponibile in Internet all'indirizzo www.cfv.ch.

Tabella 2:

Tempi di attesa tra l'interruzione di un trattamento immunosoppressore e la somministrazione di un vaccino vivo attenuato

Farmaco	Tempo d'attesa
Corticoterapia¹⁾ Sistemica: solo di breve durata o a basse dosi Trattamento di sostituzione Uso topico	Nessun tempo d'attesa
Budesonide²⁾ Vedolizumab Sulfasalazina Mesalazina Olsalazine Balsalazide	
Corticoterapia³⁾ Sistemica, se dosi elevate e ≥ 2 settimane	1 mese
Ciclosporina A Micofenolato Ciclofosfamide Tacrolimus	3 mesi ⁵⁾
Metotrexato Azatioprina 6-mercaptopurina 6-TGN (Lanvis®)	3 mesi ⁵⁾ , eccezioni: vedi tabella 1
Adalimumab Certolizumab Golimumab Infliximab Ustekinumab	3 mesi ⁵⁾
Leflunomide⁴⁾	2 anni

1) Trattamento di breve durata, < 2 settimane e a basse dosi: equivalenti a prednisone <20 mg/giorno (adulto) o <0,5 mg/kg/giorno (bambino), trattamento di sostituzione, uso topico considerato come non sistemico (vie respiratorie, pelle, occhi, orecchie) e iniezioni (intra-articolari, borse sierose, tendini)

2) Budesonide, ≤ 6 mg/giorno

3) Dosi elevate: equivalenti a prednisone ≥ 20 mg/giorno (adulto), $\geq 0,5$ mg/kg/giorno (bambino)

4) Per ragioni di sicurezza, i vaccini vivi sono controindicati durante almeno 2 anni dopo un trattamento con il leflunomide. Esiste tuttavia una procedura di eliminazione che utilizza del carbone attivo o della colestiramina (vedi documento di riferimento in inglese).

5) Queste raccomandazioni sono principalmente basate sull'opinione di esperti e sulle emivite dei farmaci, poiché non ci sono ancora dati disponibili.

Tabella 3:
Correlati di protezione contro le malattie evitabili tramite la vaccinazione [1]

Vaccinazione	Correlati di protezione				Commenti
	Unità	Suscettibile	Protezione di breve durata	Protezione duratura	
Difterite	IU / L	<100	100 – 999	≥1000	
Tetano	IU / L	<100	100 – 999	≥1000	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	mg / L	<0,15	0,15 – 0,99	≥1	
Epatite B	IU / L	<10	10 – 99	≥100	
Pneumococchi	mg / L	<0,3	0,3-0,9	≥1	Test disponibile nel «Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève»
Meningoencefalite da zecche (FSME) (Metodo Enzymgnost)	U / L	<6,98	≥10,32		
Meningoencefalite da zecche (FSME) (Metodo VIE-ELISA)	VIEU / mL	<63	≥127		
Rabbia	IU / ml	<0,5	≥0,5		
Epatite A	IU / L	<20	≥20		Un risultato positivo significa la presenza di un'immunità. Un risultato negativo non esclude un'immunità (i test di routine hanno una sensibilità insufficiente).
Morbillo	IU / L	<250	≥500		
Rosolia	IU / ml	<10	≥20		
Varicella (Metodo ELISA VZV gp)	IU / L	<50	50 – 200	>200	Test disponibile nel «Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève»
Pertosse	Correlato per la protezione sconosciuto o sensibilità insufficiente dei test di routine				
Poliomielite					
Orecchioni					
Influenza					
Papillomavirus umani (HPV)					
Meningococchi					
Febbre gialla					

Commento:

Queste raccomandazioni sono sostenute dalla Società Svizzera di Gastroenterologia.

Contatto:

Ufficio federale della sanità pubblica
Unità di direzione Salute pubblica
Divisione Malattie trasmissibili
Sezione Raccomandazioni di vaccinazione e misure di lotta
Telefono 058 463 87 06

Autori:

Ufficio federale della sanità pubblica e Commissione federale per le vaccinazioni

Riferimenti:

1. Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blut-Stammzellen. Bull BAG 2012; Nr. 21: 363–70.

- Swissmedic. Fachinformation Zostavax®, 05.2017. <http://www.swissmedicinfo.ch> (ultimo accesso 01.11.2017).
- Eperon G, Vaudaux B. Vaccination chez le voyageur immunosupprimé. Rev Med Suisse 2013; 9: 970–8.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58(3): e44–100.
- Prevention of Herpes Zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008; 57 (RR-5): 1–30. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5705a1.htm> (ultimo accesso 12.11.2017).