



**Le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia
sulle vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie reumatiche.**



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 12 giugno 2024**

TITOLO LG

Raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia sulle vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie reumatologiche.

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Comitato Tecnico Scientifico

*Gian Domenico Sebastiani, UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.

°Andrea Doria, UOC di Reumatologia. Dipartimento di Medicina (DIMED), Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Università di Padova, Padova.

§Roberto Gerli, S.C. Interaziendale di Reumatologia, Azienda Integrata Universitario-Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Perugia.

Ennio Lubrano Di Scorpaniello, Unità di Reumatologia Accademica, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute "V. Tiberio", Università del Molise, Campobasso.

Giuseppe Provenzano, Unità di Reumatologia, Ospedale "Villa Sofia - Cervello" Palermo.

Laura Bogliolo, Divisione di Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo Pavia.

Roberto Bortolotti, Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento.

Paola Cipriani, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli studi dell'Aquila, L'Aquila

Fabrizio Conti, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università La Sapienza di Roma, Roma.

Maria Antonietta D'Agostino, Dipartimento di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Lucia Dardani, UC Reumatologia, Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia, Reggio Emilia.

Marcello Govoni, Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Ferrara, Ferrara.

Claudia Lomater, UO di Reumatologia, AO Ordine Mauriziano, Torino.

Angela Anna Padula, Istituto Di Reumatologia della Lucania (IREL), Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Ospedale San Carlo di Potenza o Ospedale Madonna delle Grazie di Matera, Potenza.

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

Sabrina Paolino, Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova; IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Enrico Tirri, UOSD di Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli.

Immacolata Prevede, U.O.S.D. Reumatologia, Az. Osp. San Camillo-Forlanini, Roma

**Presidente 2022-2024 della Società Italiana di Reumatologia del Consiglio Direttivo.*

°Presidente eletto della Società Italiana di Reumatologia 2024-2026

§Past President della Società Italiana di Reumatologia 2020-2022

Panel di esperti

*Andrea Doria, UOC di Reumatologia. Dipartimento di Medicina (DIMED), Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Università di Padova, Padova.

†Marta Mosca, UO di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

†Fabrizio Conti, UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma, Roma

†Carlo Perricone, Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia

Matteo Piga, UOC Reumatologia, AOU Cagliari e Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica dell'Università di Cagliari, Cagliari

Serena Fasano, UO di Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Ospedale del Mare, Napoli

Roberto Caporali, UOC Reumatologia, Dipartimento di Reumatologia e Scienze mediche, Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico 'Gaetano Pini'-CTO, Milano

Alessandra Bortoluzzi, Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara e Azienda Ospedaliera-Universitaria di Ferrara

Carlo Salvarani, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia e Università di Modena e Reggio Emilia

Serena Bugatti, UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università degli Studi di Pavia, Pavia

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

Serena Guiducci, UOC Reumatologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Giandomenico Sebastiani, UOC Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Laura Sticchi, Igiene generale e applicata, Dipartimento di scienze della salute - DISSAL, Università degli Studi di Genova, Genova- IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Giovanni Gabutti, Coordinatore Gruppo di Lavoro “Vaccini e Politiche Vaccinali” della Società Scientifica Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica” e Membro del Board del Calendario per la Vita

Khadija El Aoufy, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Firenze; Forum Italiano dei Professionisti Sanitari in Reumatologia (ForRheuma), Milano.

Silvia Tonolo, Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR).

*Chair del Panel di esperti

†Comitato Direttivo (Steering Committee) del Panel

Evidence Review Team

*Nicola Ughi, Struttura Complessa di Reumatologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Roberto Padoan, UoC Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Azienda Ospedale Università di Padova, Padova

Giovanni Adami, Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona, Verona

Greta Carrara, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Gianpiero Landolfi, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

Roberto Rozza, Unità Epidemiologica, SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano.

*Developer

Revisori esterni indipendenti

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

Vincenzo Baldo, Dipartimento di Scienze cardio-toraco-vascolari e di sanità Pubblica -Università di Padova;
U.O.C Medicina preventiva e valutazione del rischio - Azienda Ospedale-Università di Padova

Maurizio Cutolo, Laboratorio di Reumatologia sperimentale e Divisione Accademica di Clinica
Reumatologica, Dipartimento di Medicina interna e Specialità mediche, Università di Genova, Genova.

Riconoscimenti

Si riconosce ai Gruppo di Studio della Società Italiana di Reumatologia sulle Spondiloartriti e Artropatia Psoriasica, Vasculiti e Polimialgia Reumatica, Artriti Microcristalline, Lupus Eritematoso Sistemico di recente Insorgenza (Early Lupus), Gruppo di Ricerca Italiano sulla Sindrome di Sjogren (GRISS), alle Associazioni Organizzazioni di Volontariato (ODV) Gruppo LES Italiano, Associazione Italiana Lotta alla Sclerodermia (AILS), Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia (GILS), Associazione Nazionale Italiana Malati Sindrome di Sjogren (ANIMASS) il contributo, inclusa la partecipazione alle attività nel ruolo di stakeholder.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

| n. | AREA TEMATICA |
|-----|--|
| 1.0 | Vaccini inattivati |
| 2.0 | Farmaci immunosoppressori in previsione della somministrazione di vaccini inattivati |
| 3.0 | Farmaci immunosoppressori e somministrazione di vaccini vivi attenuati |
| 4.0 | Co-somministrazione di vaccini inattivati |

| | Raccomandazione | Qualità dell'evidenza | Forza della raccomandazione | PICO |
|---|--|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 1.0 Vaccini inattivati | | | | |
| 1.1 | Nei pazienti con malattia reumatica ed età ≥ 65 anni e nei pazienti con malattia reumatica ed età ≥ 18 anni e < 65 anni che stanno assumendo, o in previsione di, terapia immunosoppressiva, si raccomanda la vaccinazione antinfluenzale. | molto bassa | forte | 5, 8, 9, 10, 11 |
| 1.2 | Nei pazienti con malattia reumatica che stanno assumendo terapia immunosoppressiva, la vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata. | bassa | forte | 5, 19 |
| 1.3 | Nei pazienti con malattia reumatica ed età ≥ 18 anni che stanno assumendo terapia immunosoppressiva, il vaccino Zoster ricombinante adiuvato è raccomandato. | molto bassa | forte | 5, 20 |
| 1.4 | Nei pazienti con malattia reumatica che stanno assumendo terapia immunosoppressiva e non sono stati vaccinati in precedenza, si suggerisce la vaccinazione anti-papilloma virus umano. | molto bassa | condizionata | 5, 18 |
| 2.0 Farmaci immunosoppressori in previsione della somministrazione di vaccini inattivati | | | | |
| 2.1 Methotrexate e altri immunosoppressori/immunomodulatori (escluso rituximab) | | | | |
| 2.1.1 | Nei pazienti con malattia reumatica, qualora l'attività della malattia lo permetta, si suggerisce l'interruzione del methotrexate da 1 a 2 settimane dopo la vaccinazione antinfluenzale. | moderata | condizionata | 3, 14, 15 |
| 2.1.2 | Nei pazienti con malattia reumatica, si suggerisce la prosecuzione della terapia immunosoppressiva in occasione della vaccinazione antinfluenzale. | molto bassa (bassa per tofacitinib) | condizionata | 3, 14, 15 |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| | | | | |
|--------------------------|--|--|--------------|-----------|
| 2.1.3 | Nei pazienti con malattia reumatologica si suggerisce la prosecuzione della terapia immunosoppressiva e/o immunomodulante in occasione della somministrazione di vaccini inattivati (antinfluenzale escluso). | molto bassa (moderata per methotrexate, bassa per tofacitinib) | condizionata | 3, 15 |
| 2.2 Rituximab | | | | |
| 2.2.1 | Nei pazienti con malattia reumatologica ed età ≥ 18 anni in trattamento con rituximab, si suggerisce la somministrazione della vaccinazione antinfluenzale nei tempi previsti rispetto al differimento della vaccinazione fino alla programmazione del trattamento successivo con rituximab. | bassa | condizionata | 3, 14, 16 |
| 2.2.2 | Nei pazienti con malattia reumatologica in trattamento con rituximab, si suggerisce il differimento della somministrazione di vaccini inattivati (antinfluenzale escluso) fino alla programmazione del trattamento successivo con rituximab e il differimento del trattamento con rituximab per 2 settimane dopo la vaccinazione. | bassa | condizionata | 3, 15, 16 |
| 2.3 Glucocorticoidi | | | | |
| 2.3.1 | Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente ≤ 10 mg al dì, la somministrazione di vaccini inattivati è raccomandata. | molto bassa (bassa per vaccinazione anti-pneumococcica) | forte | 4, 13 |
| 2.3.2 | Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente >10 mg al dì ma <20 mg al dì, la somministrazione di vaccini inattivati è suggerita. | molto bassa (bassa per vaccinazione anti-pneumococcica) | condizionata | 4, 13 |
| 2.3.3 | Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente ≥ 20 mg al dì, la vaccinazione antinfluenzale è suggerita. | molto bassa | condizionata | 4, 13 |
| 2.3.4 | Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente ≥ 20 mg al dì, il differimento della somministrazione di vaccini inattivati (antinfluenzale escluso) fino alla riduzione della terapia alla dose di prednisone equivalente <20 mg al dì è suggerita. | molto bassa (bassa per vaccinazione anti-pneumococcica) | condizionata | 4, 13 |
| 2.4 Attività di malattia | | | | |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| | | | | |
|--|--|--|--------------|-----------|
| 2.4 | Nei pazienti con malattia reumatologica, la somministrazione di vaccini inattivati è suggerita indipendentemente dall'attività di malattia del paziente. | molto bassa (bassa per vaccinazione anti-pneumococcica) | condizionata | 7, 12, 17 |
| 3.0 Raccomandazioni su farmaci immunosoppressori e somministrazione di vaccini vivi attenuati | | | | |
| 3.1.1 | Nei pazienti con malattia reumatologica nei quali non è possibile sospendere la terapia immunosoppressiva, si raccomanda il differimento della somministrazione di vaccini vivi attenuati. | molto bassa | forte | 22 |
| 3.1.2 | Nei pazienti con malattia reumatologica nei quali è possibile sospendere la terapia immunosoppressiva, si raccomanda l'interruzione del trattamento per un periodo appropriato a seconda del farmaco prima e 4 settimane dopo la somministrazione di vaccini vivi attenuati. | molto bassa | forte | 23 |
| 4.0 Raccomandazioni sulla co-somministrazione di vaccini inattivati | | | | |
| 4.1 | Nei pazienti con malattia reumatologica, la co-somministrazione di più vaccini nella stessa giornata è suggerita rispetto la somministrazione differita in giornate successive. | molto bassa | condizionata | 21 |

Abstract

Le malattie reumatologiche muscoloscheletriche rappresentano una sfida significativa per la salute pubblica in Italia, affliggendo una vasta porzione della popolazione adulta. Queste malattie, spesso croniche, portano a una aumentata morbosità e mortalità, in parte dovuta a un rischio incrementato di infezioni. I pazienti affetti da tali malattie e quelli in terapia immunosoppressiva mostrano una suscettibilità maggiore alle malattie prevenibili con i vaccini e a gravi complicazioni in caso di infezione. La vaccinazione emerge, quindi, come strumento cruciale per ridurre tali rischi. Le presenti linee guida, sviluppate dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR), mirano a fornire raccomandazioni nazionali aggiornate per la pratica clinica sulle vaccinazioni in pazienti con malattie reumatologiche. Esse sono state elaborate seguendo il metodo GRADE ADOLOPMENT, partendo dalle linee guida del 2022 dell'American College of Rheumatology (ACR) sulle vaccinazioni nei pazienti reumatologici, integrando le evidenze più recenti e contestualizzandole alla realtà sanitaria italiana. Il processo di sviluppo ha incluso una revisione sistematica delle evidenze disponibili, una valutazione delle linee guida ACR e la loro adattabilità al contesto italiano, seguita da una consultazione con esperti in reumatologia, sanità pubblica e rappresentanti delle professioni sanitarie e dei malati. Si è data particolare attenzione alle raccomandazioni del calendario vaccinale vigente e alla modifica temporanea dei farmaci anti-reumatici per ottimizzare la risposta ai vaccini. Queste linee guida rappresentano un passo fondamentale per migliorare la gestione della salute nei pazienti con malattie reumatologiche in Italia, fornendo indicazioni specifiche e basate sull'evidenza per la prevenzione delle infezioni attraverso la vaccinazione. Il loro impiego intende promuovere la salute e ridurre il carico di morbosità e mortalità in questa popolazione vulnerabile.

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. Introduzione e razionale | 10 |
| 1.1 La necessità di nuove linee guida italiane | 10 |
| 2. Obiettivi e ambiti di applicazione della LG..... | 11 |
| 2.1 Obiettivo | 11 |
| 2.2 Popolazione target | 11 |
| 2.3 Aree coperte..... | 11 |
| 2.4 Aree non coperte..... | 12 |
| 2.5 Approccio allo sviluppo delle linee guida e quesiti clinici..... | 12 |
| 3. Materiali e Metodi | 13 |
| 3.1 Composizione del gruppo di lavoro..... | 13 |
| 3.2 Coinvolgimento degli stakeholder..... | 13 |
| 3.3 Destinatari delle raccomandazioni..... | 13 |
| 3.4 Strategia di ricerca, criteri di selezione, estrazione dei dati e sintesi dell'evidenza scientifica..... | 13 |
| 3.5 Valutazione critica della qualità dell'evidenza..... | 15 |
| 3.6 Lo sviluppo delle raccomandazioni | 16 |
| 3.7 Approvazione delle raccomandazioni e consultazione degli Stakeholders | 17 |
| 4. Raccomandazioni | 17 |
| 4.1 Raccomandazioni sui vaccini inattivati (esclusi anti-COVID-19) | 18 |
| 4.2 Raccomandazioni sui farmaci immunosoppressori in previsione della somministrazione di vaccini inattivati..... | 20 |
| 4.3 Raccomandazioni sui farmaci immunosoppressori e somministrazione di vaccini vivi attenuati..... | 23 |
| 4.4 Raccomandazioni sulla co-somministrazione di vaccini inattivati..... | 24 |
| 4.5 Indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale sulla vaccinazione anti-COVID-19..... | 24 |
| 4.6 Considerazioni conclusive..... | 27 |
| 5. Revisione esterna..... | 28 |
| 6. Applicabilità | 28 |
| 7. Monitoraggio (<i>audit</i>) delle linee guida..... | 28 |
| 8. Piano di aggiornamento | 28 |
| 9. Indipendenza editoriale | 29 |
| 10. Appendici | 30 |

1. Introduzione e razionale

In assenza di linee guida nazionali riguardanti questo argomento, la Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha deciso sviluppare linee guida nazionali per la pratica clinica sulle vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie reumatologiche in conformità ai requisiti del Sistema Nazionale delle Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Le malattie muscoloscheletriche reumatiche sono una sfida significativa per una vasta parte della popolazione italiana, sia adulti che bambini (Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro, 2024). Queste condizioni, che comprendono malattie autoimmuni, infiammatorie e croniche degenerative, sono ampiamente diffuse nel nostro Paese (Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro, 2024). È importante notare che queste malattie non solo causano disabilità ma contribuiscono anche a un aumento della mortalità. A livello globale, le malattie reumatiche muscoloscheletriche sono responsabili della perdita di oltre 100 milioni di anni di vita all'anno (years of life lost [YLLs]) (Sebbag E, 2019). Una parte di questa mortalità aggiuntiva è legata a un aumentato rischio di infezioni (Metha B, 2019). Inoltre, molte di queste malattie sono croniche e non possono essere completamente curate, quindi spesso richiedono l'uso prolungato di farmaci immunosoppressori. L'utilizzo di tali farmaci espone i pazienti a un maggiore rischio di sviluppare infezioni comuni o opportunistiche, comprese quelle prevenibili mediante vaccinazione, e può influenzare la loro risposta ai vaccini (Mertz D, 2013; Blumentals WA, 2012)

I vaccini svolgono un ruolo fondamentale nella promozione della salute pubblica e nella prevenzione di numerose malattie infettive. L'utilizzo di vaccini per il controllo di malattie virali e batteriche è una pratica consolidata da oltre un secolo in tutto il mondo. I programmi di vaccinazione, destinati sia ai bambini che agli adulti, sono stati ampiamente adottati sia per le persone in buona salute che per coloro che presentano condizioni di rischio, comprese le persone affette da malattie croniche. Il Ministero della Salute ha definito il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) che stabilisce le linee guida per il calendario vaccinale sia per i bambini che per gli adulti. L'ultima versione di questo piano, il PNPV 2023-25, è stata pubblicata il 20 marzo 2023 (Gazzetta Ufficiale Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023). Inoltre, esistono altri vaccini da considerare in situazioni particolari, come i viaggi in aree ad alto rischio di contagio (ad esempio, febbre gialla o tifo), o che potrebbero non essere stati inclusi nel precedente programma vaccinale 2017-2019 a causa dello sviluppo successivo o delle indicazioni specifiche del Ministero della Salute (ad esempio, i vaccini contro virus della sindrome respiratoria acuta grave Coronavirus-2 - SARS-CoV-2).

1.1 La necessità di nuove linee guida italiane

In Italia, ad oggi, non esiste un documento unico a valore di linea guida nazionale condivisa sulle vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie reumatologiche.

I soggetti affetti da malattie reumatologiche e quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva sono in genere più suscettibili alle malattie prevenibili con i vaccini e sono a maggior rischio di sviluppare complicanze

gravi della malattia in caso di infezione (Near AM, 2022; Lacaille D, 2008). I vaccini hanno dimostrata efficacia nel prevenire l'infezione e/o le complicanze gravi dell'infezione anche nei pazienti con malattie reumatiche. È quindi evidente che la vaccinazione rappresenta una strategia importante per ridurre morbosità e mortalità dei pazienti affetti da malattie reumatologiche. Nei soggetti affetti da malattie reumatologiche occorre ottimizzare la risposta ai vaccini e ridurre la probabilità e la severità dell'infezione. Infatti, poiché i vaccini funzionano generando una risposta immunitaria contro gli agenti patogeni, la loro efficacia si basa sul corretto funzionamento del sistema immunitario che deve essere in grado di generare una risposta immunitaria neutralizzante e protettiva. I soggetti affetti da malattie reumatologiche e quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva cronica possono avere una risposta ridotta ai vaccini e alcune strategie (principalmente riguardanti la personalizzazione delle tempistiche della vaccinazione e la temporanea sospensione dei farmaci) possono massimizzare la risposta ai vaccini. Esistono, inoltre, strategie per aumentare l'immunogenicità legate alla formulazione del vaccino, come ad esempio l'utilizzo di vaccini con adiuvante o l'aumento del dosaggio antigenico (Colmegna I, 2020).

Nel 2020 sono state pubblicate dalla SIR le raccomandazioni per la vaccinazione contro influenza e pneumococco nei pazienti con malattie reumatiche autoimmuni (Guerrini G, 2020), ma non esistono linee guida omnicomprensive della SIR sulle vaccinazioni in pazienti reumatologici. Le linee guida internazionali più recenti sono quelle emanate nel 2023 dall'American College of Rheumatology (ACR) sulle vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie muscoloscheletriche reumatiche (Bass AR, 2023; Curtis JR, 2023).

2. Obiettivi e ambiti di applicazione della LG

2.1 Obiettivo

Queste linee guida hanno lo scopo di fornire raccomandazioni aggiornate e basate sull'evidenza scientifica in merito alla gestione della vaccinazione nel paziente affetto da malattie reumatologiche in Italia in conformità ai requisiti del SNLG dell'ISS e in armonia con il vigente PNPV e il relativo Calendario nazionale vaccinale.

2.2 Popolazione target

Pazienti adulti (≥ 18 anni) affetti da malattie reumatologiche, compresi coloro in trattamento con farmaci immunosoppressivi o immunomodulanti.

2.3 Aree coperte

La somministrazione di vaccini con vigente autorizzazione all'uso in Italia nei pazienti con malattia reumatologica con e senza trattamento con farmaci immunosoppressivi o immunomodulanti inclusi i

glucocorticoidi, i farmaci antireumatici modificanti la malattia sintetici convenzionali e targeted synthetic (csDMARDs e tsDMARDs) e le terapie biologiche (bDMARDs) disponibili in commercio in Italia.

Nella fattispecie, ai fini di sviluppo delle raccomandazioni sono stati inclusi i seguenti vaccini: Proteina/Subunità/Ricombinante/Agente inattivato (Influenza stagionale inattivati, iniettabili, dose standard, alto dosaggio, adiuvato - FLU; Tetano/ Difterite/Pertosse acellulare, Tossoide tetanico, difterico e pertosse acellulare: T, dT, dTpa; Epatite B - HBV; Papilloma Virus Umano - HPV); Epatite A -HAV; Herpes zoster - vaccino ricombinante adiuvato - RZV; Meningococco B - MenB; Poliomielite inattivata - IPV), Polisaccaride (Pneumococco - PPSV23; Tifoide - Vi-PS, iniettabile), Coniugati (Pneumococco - PCV13, PCV15, PCV20; Meningococco ACWY coniugato - MenACWY; *H. influenzae* b - Hib), vaccini vivi attenuati (Morbillo, Parotite, Rosolia – MPR; Febbre gialla - YE; Zoster – vaccino vivo attenuato - ZVL ; Varicella - VZV; Influenza vivo attenuato - LAIV; Tifo - vivo attenuato, orale Ty21a).

I vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19 sono stati considerati ai fini dello sviluppo di questo documento. Tuttavia, la rapida e costante evoluzione della letteratura scientifica e la necessità di fornire in tempi rapidi raccomandazioni su questa area clinica di significativa attualità ha condizionato la decisione di procedere tramite una revisione non sistematica dell'evidenza scientifica sull'argomento e di attuare meccanismi di consenso tra esperti per lo sviluppo di raccomandazioni con il valore di indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale.

2.4 Aree non coperte

Non sono inclusi i pazienti pediatrici (<18 anni), vaccini non approvati per l'uso sul territorio italiano, immunoterapia (ad es.: Batteriofago Phi-X174, vaccino anti KLH - keyhole limpet hemocyanin).

2.5 Approccio allo sviluppo delle linee guida e quesiti clinici

La metodologia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-ADOLOPMENT (Schünemann HJ, 2017) è stata utilizzata per identificare le linee guida esistenti e rilevanti sull'argomento e al fine di adottare o adattare raccomandazioni in conformità con il manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica (versione 1.3.3 di marzo 2023) (Manuale metodologico CNEC, 2023) e sul manuale operativo (versione 3.1 di marzo 2023) (Manuale operativo CNEC, 2023) del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità Italiano. La scelta dell'argomento delle linee guida, il piano di attività e l'uso delle risorse sono stati approvati e il Comitato Direttivo (*Steering Committee*) del progetto è stato nominato dal Consiglio Direttivo della SIR nel ruolo di Comitato Tecnico Scientifico (21 ottobre 2022). Per l'applicazione della metodologia GRADE-ADOLOPMENT sono state individuate come riferimento le linee guida sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche emanate dall'American College of Rheumatology (ACR) (Bass AR, 2023). Il progetto è stato

approvato dal nominato dal Comitato Direttivo e il protocollo finale per lo sviluppo delle linee guida è stato approvato dal panel (versione 1.1, 16 aprile 2023).

3. Materiali e Metodi

3.1 Composizione del gruppo di lavoro

Su approvazione del Comitato Tecnico Scientifico, lo sviluppatore (*Developer*, N.U.) e l'*Evidence Review Team* (R.P., G.A., G.C., G.L., R.R.) del Centro Studi SIR hanno lavorato in collaborazione con un gruppo di esperti (panel) multidisciplinare di clinici con esperienza specialistica in reumatologia, allergologia e immunologia clinica, medicina interna, igiene e sanità pubblica (Comitato Direttivo: A.D. - *Chair*, M.M., F.C., C. P.; membri del panel: M.P., S.F., R.C., A.B., C.S., S.B., S.G., G.S., L.S., G.G), un'infermiera professionale (K.E.A.) e una rappresentante (S.T.) dell'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) mediante discussioni via e-mail, incontri *web-meeting*, e partecipazione a survey on-line (via REDcap®). La partecipazione di almeno il 75% dei membri del gruppo di lavoro è stata considerata quale requisito per considerare valide le discussioni e le valutazioni ai fini dello sviluppo delle raccomandazioni finali.

3.2 Coinvolgimento degli stakeholder

Un gruppo multidisciplinare, multiprofessionale e di carattere nazionale di medici, professionisti sanitari del FOR-RHeUMA e di rappresentanti delle Organizzazioni di Volontariato (ODV) ANMAR, Gruppo LES Italiano, AILS, GILS è stato invitato a valutare e votare gli *outcome* e il testo di queste raccomandazioni. Queste raccomandazioni sono state sviluppate senza alcun contributo o collaborazione con alcuna azienda farmaceutica o dell'industria.

3.3 Destinatari delle raccomandazioni

Medici specialisti in reumatologia, medicina interna, immunologia clinica e allergologia, igiene e sanità pubblica, malattie infettive, medici di medicina generale e a tutti i professionisti della salute coinvolti nella gestione dei pazienti con malattia reumatica nelle cure primarie, secondarie e terziarie a livello sia territoriale sia ospedaliero. I pazienti, i responsabili delle politiche (*policymakers*) e dell'organizzazione delle cure sulle vaccinazioni nei pazienti affetti da malattie reumatologiche nell'ambito del SSN Italiano.

3.4 Strategia di ricerca, criteri di selezione, estrazione dei dati e sintesi dell'evidenza scientifica

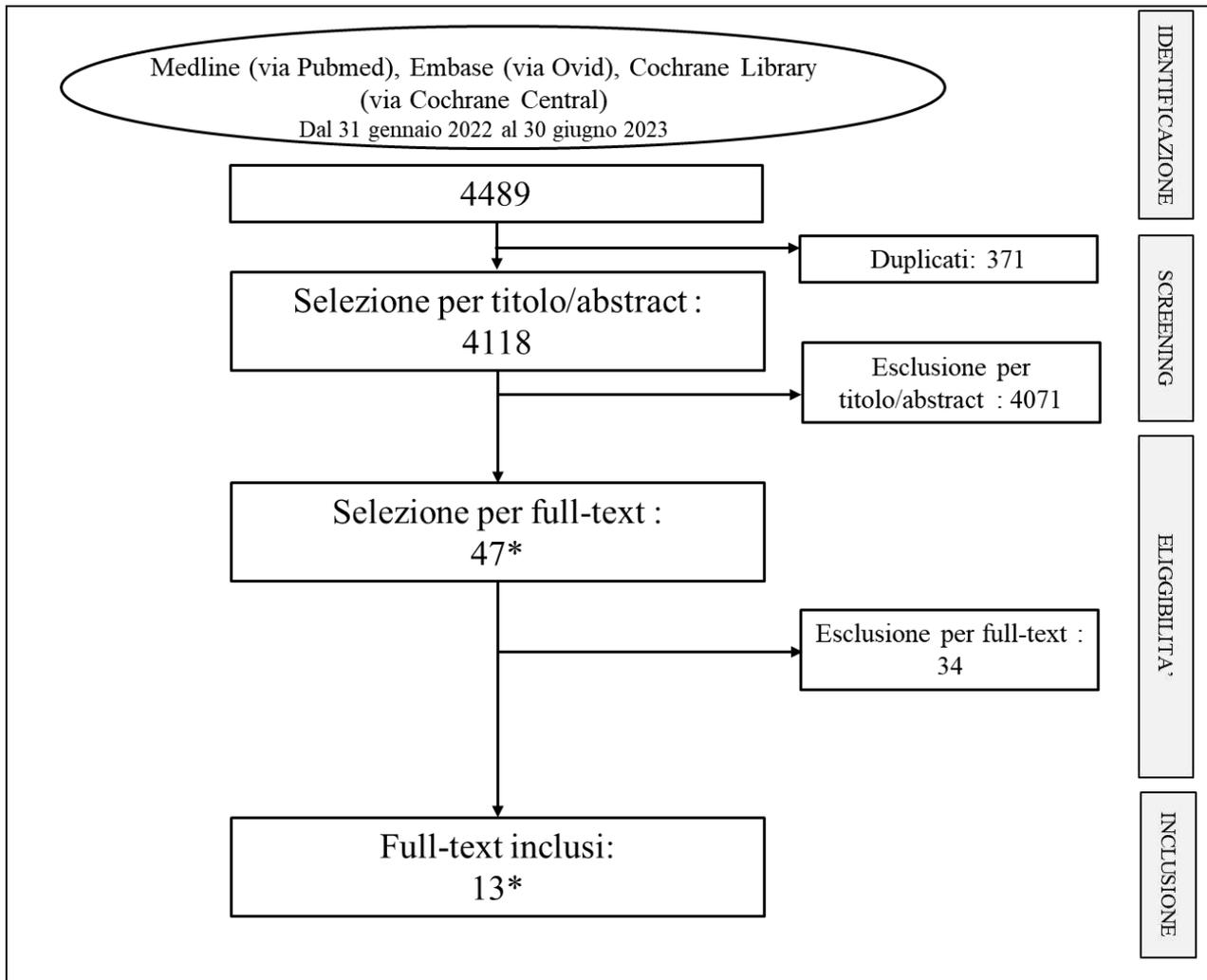
A partire da quesiti clinici strutturati nella modalità PICO (*population, intervention, comparator, outcome*) della linea guida di riferimento (Bass AR, 2023) (Appendice 1), gli *outcome* di malattia sono stati valutati dal *panel* (3 – 15 maggio 2023) e dagli *stakeholder* (13 – 27 luglio 2023) (Appendice 2) e gli *outcome*

la cui valutazione fosse “importante ed essenziale” o “importante ma non essenziale” sono stati utilizzati per guidare la ricerca sistematica dell’evidenza scientifica.

La ricerca della letteratura si è basata sulle parole chiave e le stringhe adottate dalle raccomandazioni di riferimento (Appendice 3) e in accordo con la votazione sugli *outcome* (Appendice 2). L’*Evidence Review Team* ha valutato la qualità delle raccomandazioni ACR di riferimento mediante lo strumento *on-line* dell’*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE) II e da 3 valutatori (N.U., R.P., G.A.) sono stati assegnati un punteggio e un giudizio globale per ciascuna linea guida (Appendice 4). È stato effettuato un primo aggiornamento dell’evidenza scientifica conducendo una revisione sistematica dalla data di fine ricerca della linea guida di riferimento (31 gennaio 2022) al 12 aprile 2023 e un secondo aggiornamento al 30 giugno 2023. Sono stati interrogati i seguenti database: *Medline* (via *Ovid*), *Embase* (via *Ovid*), e *Cochrane Library* (via *Cochrane Central*). L’*Evidence Review Team* ha effettuato la selezione degli studi e l’estrazione dei dati (almeno due componenti in modo indipendente). Per la ricerca della letteratura scientifica, sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione: lingua inglese o italiana o altra lingua se disponibile traduzione; risposta ai quesiti clinici; tutti i disegni di studio (studi clinici sperimentali e osservazionali, casi clinici se con un numero di soggetti superiore o pari a 5). Le pubblicazioni a titolo di raccomandazioni o linee guida o consensus, casi clinici con un numero di soggetti inferiori a 5, in lingue di cui non è stata possibile ottenere la traduzione e con assenza di risposta ai quesiti clinici sono state escluse. Il flusso della selezione degli studi è riportato nella Figura 1. I risultati dell’estrazione dei dati in aggiornamento alla linea guida di riferimento sono stati sintetizzati e riportati in tabelle sinottiche (*Evidence Profile*) suddivise per PICO (Appendice 5).

Stanti la rapida e costante evoluzione della letteratura scientifica e la necessità di fornire in tempi rapidi raccomandazioni su aree cliniche di significativa attualità, per quanto concerne i vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19 è stato deciso di procedere dalle raccomandazioni di riferimento (Curtis JR, 2023) tramite una revisione non sistematica dell’evidenza scientifica e identificazione degli studi con estrazione dei dati ritenuti rilevanti per lo sviluppo di indicazioni di buona pratica clinico assistenziale in conformità ai criteri GRADE pubblicati per la valutazione delle *Good Practice Statements* sul COVID-19 (Dewidar O, 2022).

Figura 1. Flusso dei risultati della ricerca sistematica per lo sviluppo delle linee guida sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.



*Studi concernenti i vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19 non inclusi nella ricerca sistematica.

3.5 Valutazione critica della qualità dell'evidenza

La qualità dell'evidenza rinvenuta tramite ricerca sistematica è stata valutata dall'*Evidence Review Team* in conformità con il metodo GRADE attraverso l'analisi dei seguenti domini: *limitations* (Quantificazione del Rischio di Bias), *inconsistency*, *indirectness*, *imprecision* e bias di pubblicazione (tramite visualizzazione di *funnel plots* e test di Egger). Il rischio di bias è stato valutato attraverso i seguenti strumenti: *Risk Of Bias In Non-randomised Study - of Interventions* (ROBINS)-I (Sterne JA, 2016), *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2) (Sterne JAC 2019) per il trattamento (Appendice 6). La valutazione della qualità delle evidenze ha tenuto conto anche dei 3 criteri gradi per l'eventuale upgrading degli studi osservazionali (dimensione dell'effetto, relazione dose-risposta e considerazione dei fattori confondenti). Infine, un giudizio complessivo sulla qualità è stato assegnato all'evidenza utilizzando i termini

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

“elevata”, “moderata”, “bassa” e “molto bassa” in base all’impatto atteso sulla fiducia riposta nella stima dell’effetto (Tabella 1).

Tabella 1. Guida alla valutazione della qualità dell’evidenza e della forza delle raccomandazioni secondo la metodologia *Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

| Qualità dell’evidenza | | | |
|------------------------------------|--|--|--|
| | Impatto atteso sulla fiducia nella stima dell’effetto | | |
| Elevata | “É molto improbabile che studi ulteriori possano modificare la fiducia acquisita nell’effetto stimato” | | |
| Moderata | “É probabile che studi ulteriori possano avere un importante impatto sulla fiducia acquisita nell’effetto stimato e la stima dell’effetto potrebbe cambiare” | | |
| Bassa | “É molto probabile che studi ulteriori possano avere un importante impatto sulla fiducia acquisita nell’effetto stimato ed è probabile che la stima dell’effetto si modifichi” | | |
| Molto Bassa | “C’è molta incertezza nella stima dell’effetto” | | |
| Forza della Raccomandazione | | | |
| | Pazienti | Clinici | Decisori politici |
| Forte | Quasi tutte le persone in questa situazione aderirebbero agli interventi indicati nella raccomandazione e solo una piccola parte non aderirebbe. | Quasi tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti alle indicazioni della raccomandazione. | La raccomandazione può essere trasformata in una linea di politica sanitaria in quasi tutte le situazioni. |
| Condizionata | La maggior parte delle persone in questa situazione aderirebbe agli interventi indicati nella raccomandazione, ma molte persone non aderirebbero. | Il paziente dovrebbe essere supportato a effettuare una scelta coerente con i suoi valori personali. | É necessario che la raccomandazione sia discussa con il coinvolgimento degli <i>stakeholder</i> . |

3.6 Lo sviluppo delle raccomandazioni

I risultati delle *Evidence Profile* in aggiornamento alla linea guida di riferimento e la valutazione della qualità sono stati riportati nella struttura dell’*evidence-to-decision (EtD) framework* e le raccomandazioni sono state discusse dal *panel* via *web-meeting* (4 e 5 luglio, 29 novembre 2023). Quindi, anche in considerazione

dell'evidenza scientifica disponibile e della scarsità e dell'eterogeneità degli studi, è stato formulato un giudizio sulla forza delle raccomandazioni, valutate come forti o applicabili in modo condizionato in linea con le prospettive dei pazienti, dei clinici e dei *policymakers* (Tabella 1). Le considerazioni del *Panel* sulla forza delle raccomandazioni, sui rischi e benefici e sull'applicabilità sono state riportate nelle tabelle EtD stilata sulla base delle evidenze aggiornate (Appendice 7).

In conformità con le indicazioni del Manuale Metodologico del SNLG, ogni raccomandazione è stata riportata nelle formulazioni del “si raccomanda” e “si suggerisce” per indicare la forza della raccomandazione come appropriato secondo giudizio del *panel* a partire dall'evidenza scientifica disponibile. Pertanto, nell'ambito del presente documento entrambe le formulazioni assumono il valore formale e sostanziale di una raccomandazione parimenti al linguaggio utilizzato in altri documenti a valore nazionale quale in PNPV.

Infine, per quanto concerne i vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19, in calce alle raccomandazioni sono riportate le indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale ottenute con un meccanismo di consenso fra gli esperti del *panel* e tenendo in considerazione i criteri di chiarezza e attuabilità delle indicazioni, grande rilevanza per la pratica clinica, impatto atteso particolarmente favorevole sulla salute derivante dalla loro applicazione, limiti di tempo e risorse per la ricerca e la sintesi dell'evidenza scientifica disponibile utilizzata per il loro sviluppo (Dewidar O, 2022).

La *checklist* AGREE per la pubblicazione delle linee guida è stata utilizzata come traccia per la versione finale di queste raccomandazioni (Brouwers MC, 2010).

3.7 Approvazione delle raccomandazioni e consultazione degli Stakeholders

I membri del *panel* hanno valutato la bozza delle raccomandazioni tramite *survey on-line* (due votazioni: 1° dal 25 agosto al 19 settembre 2023, 2° dal 9 al 20 dicembre 2023; rispettivamente 14/16 e 16/16 risposte complete, tasso di risposta 87.5% e 100%) assegnando un punteggio da 1 (peggiore) a 9 (migliore). Una votazione media superiore a 7 era stata definita *a priori* ai fini di convalida e approvazione della linea guida per l'uso nella pratica clinica. L'esito della seconda votazione per singola raccomandazione è riportato in Appendice 8.

Gli *stakeholder* sono stati consultati per commentare e votare (con il medesimo punteggio da 1 a 9) la versione preliminare delle raccomandazioni attraverso una *survey online* (27 dicembre 2023-10 gennaio 2024, via REDcap®). I commenti di coloro che hanno fornito una risposta sono stati presi in considerazione per lo sviluppo della versione definitiva delle raccomandazioni (Appendice 8).

4. Raccomandazioni

A seguire si riportano le tabelle sinottiche per ciascuna delle raccomandazioni sulle vaccinazioni ad esclusione dei vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19. In Appendice 7

sono riportate le tabelle EdT in aggiornamento alla linea guida di riferimento considerate per la discussione della nuova evidenza disponibile a supporto delle raccomandazioni.

In calce, sono riportate le indicazioni di buona pratica clinico assistenziale sui vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19.

Considerazioni generali sulle vaccinazioni

L'attuale calendario vaccinale è regolamentato dal vigente PNPV 2023-2025 che definisce a livello nazionale le raccomandazioni per le vaccinazioni per i bambini e gli adulti. Partendo da queste, il presente documento di linea guida recepisce e integra le disposizioni in merito ai vaccini per gli adulti con le peculiarità delle malattie reumatologiche e con le specificità dei relativi trattamenti immunosoppressivi. In particolare, in riferimento alla terminologia di linguaggio adottata in questo documento, è importante sottolineare che quanto raccomandato in questa linea guida nei termini sia del *si suggerisce* che del *si raccomanda* non entra in conflitto con la direzione delle raccomandazioni del PNPV, ma ne evidenzia implicitamente i livelli di forza dell'evidenza scientifica a supporto in conformità con le espressioni standard indicate nel manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'ISS.

Preliminarmente alle specifiche raccomandazioni, si riportano i seguenti principi generali sulle vaccinazioni che il *Panel* ritiene opportuno esplicitare. *In primis*, è importante anticipare, ove possibile, qualsiasi vaccinazione prima di intraprendere una terapia immunosoppressiva nel paziente affetto da malattia reumatologica. Per secondo, per i membri del nucleo familiare, i conviventi e gli altri congiunti che hanno contatti frequenti con i pazienti con malattie reumatologiche e in terapia immunosoppressiva sono raccomandate alcune vaccinazioni al fine di facilitare l'effetto *cocooning* e la protezione del paziente con malattia reumatologica secondo quanto indicato nel PNPV vigente.

4.1 Raccomandazioni sui vaccini inattivati (esclusi anti-COVID-19)

Sono stati considerati i seguenti vaccini: influenza stagionale (dose standard, alta dose, con adiuvante), Pneumococco (vaccino polisaccaridico e coniugati), Papilloma virus umano, *Haemophilus influenzae* b, Epatite A, Epatite B, Polio inattivato, Meningococco B, Meningococco ACWY coniugato, tosoide tetanico/Td/Tdap, Tifoide iniettabile, Zoster ricombinante adiuvato). I vaccini anti-pneumococcici PCV15 e PCV20 non sono stati inclusi nella ricerca sistematica, ma considerati insieme a PCV13 e PPSV23.

| RACCOMANDAZIONI 1.0 | | | | | |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 1.1 Vaccinazione antinfluenzale | | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione forte |
| | | | | | |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| Tipo di raccomandazione | contro l'intervento <input type="checkbox"/> | contro l'intervento <input type="checkbox"/> | sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> | a favore dell'intervento X |
|--|--|--|---|---|--|
| Raccomandazione | Nei pazienti con malattia reumatologica ed età ≥ 65 anni e nei pazienti con malattia reumatologica ed età ≥ 18 anni e < 65 anni che stanno assumendo, o in previsione di, terapia immunosoppressiva, si raccomanda la vaccinazione antinfluenzale. | | | | |
| Commento | <p>Il vantaggio clinico atteso e il rapporto rischio/beneficio della somministrazione della vaccinazione antinfluenzale sono tali per cui l'indicazione alla raccomandazione è stata definita forte.</p> <p>In linea con quanto indicato dal Ministero nell'ultima Circolare sulla vaccinazione antiinfluenzale (Circolare 21/04/2023, n. 12781), i vaccini antinfluenzali inattivati attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono vaccini quadrivalenti (VIQ) che contengono 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 2 virus di tipo B. Nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni è raccomandato l'uso di vaccini potenziati (VIQa, vaccino inattivato quadrivalente adiuvato; VIQhd, vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio). Il vaccino quadrivalente inattivato su colture cellulari (VIQcc) è utilizzabile a partire dai 2 anni di età; il vaccino quadrivalente inattivato a DNA ricombinante (VIQr) è utilizzabile a partire dai 18 anni di età; il vaccino quadrivalente inattivato adiuvato (VIQa) è utilizzabile a partire dai 50 anni di età; il vaccino quadrivalente inattivato ad alto dosaggio (VIQhd) è utilizzabile a partire dai 60 anni di età.</p> | | | | |
| 1.2 Vaccinazione anti-pneumococcica | | | | | |
| Conclusioni | Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento X |
| Tipo di raccomandazione | | | | | |
| Raccomandazione | Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia immunosoppressiva, la vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata. | | | | |
| Commento | <p>La qualità dell'evidenza è bassa per il numero e le caratteristiche degli studi disponibili su popolazioni con malattie reumatologiche. Tuttavia, il vantaggio clinico atteso e il rapporto rischio/beneficio della somministrazione della vaccinazione anti-pneumococcica sono tali per cui l'indicazione alla raccomandazione è stata definita forte.</p> <p>Attualmente sono disponibili due tipologie di vaccini pneumococcici: il vaccino polisaccaridico (PPSV-23valente) ed il vaccino coniugato (PCV). Per il PCV nell'adulto sono disponibili vaccini con diverse valenze (PCV-13, PCV-15, PCV-20valente).</p> <p>Il Calendario vaccinale inserito nel PNPV 2023-2025 vigente per i soggetti a rischio per condizioni patologiche prevede l'offerta prioritaria della vaccinazione con vaccino coniugato. L'offerta va eventualmente integrata con schedula vaccinale sequenziale (PCV + PPSV) in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato. Per la schedula sequenziale la somministrazione del PCV deve precedere quella del PPSV (dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPSV).</p> | | | | |
| 1.3 Vaccinazione anti-Zoster | | | | | |
| Conclusioni | Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento X |
| Tipo di raccomandazione | | | | | |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| | | | | | |
|--|---|--|---|---|--|
| Raccomandazione | Nei pazienti con malattia reumatologica ed età ≥ 18 anni che stanno assumendo terapia immunosoppressiva, il vaccino Zoster ricombinante adiuvato è raccomandato. | | | | |
| Commento | La qualità dell'evidenza è molto bassa per il numero e le caratteristiche degli studi disponibili su popolazioni con malattie reumatologiche. Tuttavia, il vantaggio clinico atteso e il rapporto rischio/beneficio della somministrazione della vaccinazione anti-Zoster sono tali per cui l'indicazione alla raccomandazione è stata definita forte. Il Calendario vaccinale inserito nel PNPV 2023-2025 vigente per i soggetti con immunodeficienza o destinati a terapia immunosoppressiva raccomanda l'uso del vaccino Zoster ricombinante adiuvato (schedula a due dosi). | | | | |
| 1.4 Vaccinazione anti-papilloma virus umano | | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte contro l'intervento | Raccomandazione condizionale contro l'intervento | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento | Raccomandazione forte a favore dell'intervento |
| Tipo di raccomandazione | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | X | <input type="checkbox"/> |
| Raccomandazione | Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia immunosoppressiva e non sono stati vaccinati in precedenza, si suggerisce la vaccinazione anti-papilloma virus umano. | | | | |
| Commento | Il Calendario vaccinale inserito nel PNPV 2023-2025 vigente per le donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore raccomanda la vaccinazione anti-HPV. La vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di tre anni dal trattamento stesso. Per i soggetti di età pari o superiore a 15 anni al momento della prima somministrazione è prevista una schedula a 3 dosi. In linea con il PNPV nella presente raccomandazione non sono specificati limiti di età, diversamente da quanto esplicitato nelle linee guida di riferimento ACR. | | | | |

4.2 Raccomandazioni sui farmaci immunosoppressori in previsione della somministrazione di vaccini inattivati

Sono stati considerati i seguenti farmaci: methotrexate, azatioprina, leflunomide, micofenolato mofetile, inibitori della calcineurina, ciclofosfamide, inibitori TNF, anti-recettore IL-6, inibitori IL-17, anti-recettore IL-1, inibitori IL-12/23, inibitori IL-23, inibitori BAFF/BlyS, inibitori JAK, molecola di fusione CTLA4 (abatacept), anti-CD20 (rituximab), anti-recettore IFN di tipo 1 (anifrolumab).

| | | | | | |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| RACCOMANDAZIONI 2.0 | | | | | |
| 2.1 Methotrexate e altri immunosoppressori/immunomodulatori (escluso rituximab) | | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione forte |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| Tipo di raccomandazione | contro l'intervento <input type="checkbox"/> | contro l'intervento X | sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> | a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> |
|----------------------------|--|--|---|---|--|
| Raccomandazione | 2.1.1 Nei pazienti con malattia reumatologica, qualora l'attività della malattia lo permetta, si suggerisce l'interruzione del methotrexate da 1 a 2 settimane dopo la vaccinazione antinfluenzale. | | | | |
| Commento | Questa raccomandazione è stata modificata in seguito all'aggiornamento dell'evidenza scientifica tramite revisione sistemica e all'identificazione di un trial randomizzato controllato in conclusione del quale viene dimostrata la non inferiorità della sospensione del methotrexate per 1 rispetto a 2 settimane in termini di efficacia nella sieroconversione e di sicurezza per qualsiasi evento avverso e potenziale riacutizzazione dell'attività di malattia. Per le specifiche si rimanda all'appendice 5. | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> |
| Tipo di raccomandazione | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | X | <input type="checkbox"/> |
| Raccomandazione | 2.1.2 Nei pazienti con malattia reumatologica, si suggerisce la prosecuzione della terapia immunosoppressiva in occasione della vaccinazione antinfluenzale. 2.1.3 Nei pazienti con malattia reumatologica si suggerisce la prosecuzione della terapia immunosoppressiva e/o immunomodulante in occasione della somministrazione di vaccini inattivati (antinfluenzale escluso). | | | | |
| Commento | Da queste raccomandazioni sono esclusi i trattamenti con methotrexate, per il quale è dedicata la raccomandazione 2.1.1, e il rituximab al quale sono dedicate le raccomandazioni 2.2. L'applicazione di queste raccomandazioni è condizionata sia allo stato di attività sia alla specificità della malattia reumatologica, nonché alla storia clinica del paziente con il quale la scelta dovrebbe essere condivisa. | | | | |
| 2.2 Rituximab | | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> |
| Tipo di raccomandazione | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | X | <input type="checkbox"/> |
| Raccomandazione | 2.2.1 Nei pazienti con malattia reumatologica ed età ≥ 18 anni in trattamento con rituximab, si suggerisce la somministrazione della vaccinazione antinfluenzale nei tempi previsti rispetto al differimento della vaccinazione fino alla programmazione del trattamento successivo con rituximab. 2.2.2 Nei pazienti con malattia reumatologica in trattamento con rituximab, si suggerisce il differimento della somministrazione di vaccini inattivati (antinfluenzale escluso) fino alla programmazione del trattamento successivo con rituximab e il differimento del trattamento con rituximab per 2 settimane dopo la vaccinazione. | | | | |
| Commento | Il differimento della somministrazione di rituximab è condizionato dallo stato di attività della malattia reumatologica e la scelta di differire il trattamento è da prendere in considerazione qualora l'attività della malattia reumatologica lo permetta secondo giudizio clinico. | | | | |
| 2.3 Glucocorticoidi | | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione condizionale | Raccomandazione forte |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| Tipo di raccomandazione | contro l'intervento <input type="checkbox"/> | contro l'intervento <input type="checkbox"/> | sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> | a favore dell'intervento X |
|-------------------------|--|--|---|---|--|
| Raccomandazione | 2.3.1 Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente ≤ 10 mg al dì, la somministrazione di vaccini inattivati è raccomandata. | | | | |
| Commento | Nonostante la qualità molto bassa della raccomandazione derivante non solo dalle caratteristiche degli studi ma anche dall'evidenza indiretta se considerata la trasferibilità ad altre popolazioni reumatologiche, il vantaggio clinico atteso e il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di vaccini inattivati sono tali per cui l'indicazione alla raccomandazione è stata definita forte. | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> |
| Tipo di raccomandazione | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | X | <input type="checkbox"/> |
| Raccomandazione | 2.3.2 Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente > 10 mg al dì ma < 20 mg al dì, la somministrazione di vaccini inattivati è suggerita. 2.3.3 Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente ≥ 20 mg al dì, la vaccinazione antinfluenzale è suggerita. 2.3.4 Nei pazienti con malattia reumatologica che stanno assumendo terapia con glucocorticoidi alla dose di prednisone equivalente ≥ 20 mg al dì, il differimento della somministrazione di vaccini inattivati (antinfluenzale escluso) fino alla riduzione della terapia alla dose di prednisone equivalente < 20 mg al dì è suggerita. | | | | |
| Commento | Le raccomandazioni 2.3.2, 2.3.3 e 2.3.4 sono tutte a favore dell'intervento di vaccinazione e, in particolare, di quella antinfluenzale, la quale è raccomandata in linea con la Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024" (Circolare 21/04/2023, n. 12781). La terminologia è <i>suggerita</i> di queste raccomandazioni conferma la direzione a favore dell'intervento e la sua importanza e allo stesso tempo riflette la scarsità del corpo dell'evidenza a supporto delle stesse e il condizionamento generato dal trattamento immunosoppressivo concomitante. Si specifica che queste raccomandazioni sono state approvate in quanto è stato superato il punteggio minimo complessivo necessario per l'approvazione durante la votazione dei membri del <i>Panel</i> . Tuttavia, la discussione di queste raccomandazioni, in particolare la 2.3.3, ha generato un conflitto con posizioni fortemente divergenti in relazione alla forza della raccomandazione e alla necessità di mantenere una distinzione tra i diversi dosaggi di glucocorticoidi. Innanzitutto, il <i>Panel</i> è concorde sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale e non sono emerse conflittualità sulla direzione della raccomandazione a favore della vaccinazione antiinfluenzale. Per quanto concerne la divergenza, è stato sottolineato che nella Circolare Ministeriale per la stagione 2023-2024 la condizione di immunodepressione non costituisce una controindicazione ma una raccomandazione alla somministrazione della vaccinazione antinfluenzale, salvo quanto precisato a proposito del vaccino vivo attenuato, e non sono riportati riferimenti alla dose di glucocorticoidi come elemento differenziante. D'altra parte, è stato evidenziato che nella pratica clinica le dosi di glucocorticoidi, e in particolare quelle > 20 mg al dì, sono frequentemente soggette a modulazione in riduzione a dosi < 20 mg al dì e talora con tempistiche compatibili con la stagionalità della | | | | |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| | | | | | |
|---------------------------------|--|--|---|---|--|
| | campagna di vaccinazione antiinfluenzale. Quest'ultimo aspetto è stato considerato quale elemento condizionante la forza della raccomandazione e l'applicabilità della stessa. Si segnala, infine, che l'indicazione relativa alla dose di glucocorticoide con soglia a 10 e 20 mg al di deriva dalle definizioni utilizzate in studi di confronto sull'immunogenicità della somministrazione di vaccini inattivati ed esposizione a glucocorticoidi solo su alcune popolazioni reumatologiche (nella fattispecie nel lupus eritematoso sistemico e artrite reumatoide). | | | | |
| 2.4 Attività di malattia | | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento X | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> |
| Tipo di raccomandazione | | | | | |
| Raccomandazione | Nei pazienti con malattia reumatologica, la somministrazione di vaccini inattivati è suggerita indipendentemente dall'attività di malattia del paziente. | | | | |

4.3 Raccomandazioni sui farmaci immunosoppressori e somministrazione di vaccini vivi attenuati

Sono stati considerati i seguenti vaccini: Morbillo-Parotite-Rosolia, Tifoide orale, Varicella, Febbre gialla, Zoster a virus vivo attenuato.

| | | | | | |
|---|--|--|---|---|--|
| RACCOMANDAZIONI 3.0 | | | | | |
| 3.1 farmaci immunosoppressori e somministrazione di vaccini vivi attenuati | | | | | |
| Conclusione | Raccomandazione forte contro l'intervento X | Raccomandazione condizionale contro l'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore <input type="checkbox"/> | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="checkbox"/> |
| Tipo di raccomandazione | | | | | |
| Raccomandazione | 3.1.1 Nei pazienti con malattia reumatologica nei quali non è possibile sospendere la terapia immunosoppressiva, si raccomanda il differimento della somministrazione di vaccini vivi attenuati. 3.1.2 Nei pazienti con malattia reumatologica nei quali è possibile sospendere la terapia immunosoppressiva, si raccomanda l'interruzione del trattamento per un periodo appropriato a seconda del farmaco prima e 4 settimane dopo la somministrazione di vaccini vivi attenuati. | | | | |
| Commento | La forza della raccomandazione è stata oggetto di dibattito ed è stato preso atto dell'assenza di un allineamento completo tra alcuni membri del Panel. A fronte di una qualità molto bassa dell'evidenza a supporto, la raccomandazione è stata approvata dalla maggioranza dei membri del Panel in base alla necessità di applicazione del principio di cautela e nella fattispecie sulla potenzialità di danno al malato derivante dalla somministrazione di vaccini vivi attenuati in una condizione di immunodepressione. Inoltre, lo stesso principio di cautela è da ritenersi valido nell'applicazione della raccomandazione in termini di sospensione del trattamento, stante la significativa eterogeneità delle popolazioni reumatologiche interessate e della diversità dei trattamenti a cui sono sottoposte. | | | | |

Considerazioni speciali sul periodo appropriato di interruzione dei farmaci immunosoppressori prima della somministrazione di vaccini vivi attenuati.

Il *Panel* è concorde che allo stato attuale non è possibile fornire indicazioni precise in merito alla tempistica di interruzione del trattamento immunosoppressivo in previsione della somministrazione dei vaccini vivi attenuati in quanto l'argomento è tuttora controverso. La vigente Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni (aggiornamento 2018) dell'ISS (Gallo G 2019), in riferimento alle malattie reumatologiche, indica tempistiche di interruzione specifiche in relazione al trattamento immunosoppressivo sulla base bibliografica di una revisione narrativa contenente raccomandazioni pubblicata nel 2016 (Tanriover MD, 2016). La linea guida di riferimento ACR riporta tempistiche di interruzione dei trattamenti immunosoppressivi differenti e la base di evidenza scientifica a supporto, seppur più aggiornata rispetto alla Guida alle controindicazioni, è stata ritenuta insufficiente per essere dirimente.

4.4 Raccomandazioni sulla co-somministrazione di vaccini inattivati

| RACCOMANDAZIONI 4.0 | | | | | |
|--|---|--|---|---|--|
| 4.1 Co-somministrazione di vaccini inattivati | | | | | |
| Conclusioni | Raccomandazione forte contro l'intervento | Raccomandazione condizionale contro l'intervento | Raccomandazione condizionale sia per l'intervento che per comparatore | Raccomandazione condizionale a favore dell'intervento | Raccomandazione forte a favore dell'intervento |
| Tipo di raccomandazione | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | X | <input type="checkbox"/> |
| Raccomandazione | Nei pazienti con malattia reumatologica, la co-somministrazione di più vaccini nella stessa giornata è suggerita rispetto la somministrazione differita in giornate successive. | | | | |

4.5 Indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale sulla vaccinazione anti-COVID-19

La significativa attualità dell'infezione da coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19 ha reso necessario lo sviluppo di indicazioni cliniche (*Good Practice Statements*) sulle vaccinazioni anti-COVID-19 con *focus* sui pazienti affetti da malattie reumatologiche e sulle relative terapie immunosoppressive. Tuttavia, il rapido e costante accrescimento della letteratura scientifica e la necessità di fornire in tempi rapidi raccomandazioni hanno condizionato la decisione di procedere tramite una revisione non sistematica dell'evidenza scientifica sull'argomento e di attuare meccanismi di consenso tra esperti per lo sviluppo di indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale. Con le indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale, pertanto, si intende offrire un supporto su questo argomento non coperto dalle suddette raccomandazioni, come previsto dalla Legge 24/2017. Si forniscono, quindi, le seguenti indicazioni in calce

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

al presente documento non essendo previsto uno specifico iter di sottomissione delle buone pratiche da parte dei soggetti ex art. 5 comma 1 L. 24/2017.

| | Indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale | LdA Media (ds) |
|-----|--|-----------------------|
| 1.1 | <p>Il panel ritiene che nei pazienti con malattia reumatologica si dovrebbe raccomandare la vaccinazione anti-COVID-19 indipendentemente dall'attività e dalla gravità della malattia, con l'eccezione del paziente in condizione di rischio di vita (ad es.: ricovero in unità di terapia intensiva per qualsiasi motivo).</p> <p><i>Indicazione di buona pratica clinico-assistenziale basata su una qualità non valutata delle prove.</i></p> | 8.5 (0.6) |
| 1.2 | <p>Il panel ritiene che nei pazienti con malattia reumatologica non ancora vaccinati si dovrebbero raccomandare i vaccini approvati e disponibili sul territorio nazionale.</p> <p><i>Indicazione di buona pratica clinico-assistenziale basata su una qualità non valutata delle prove.</i></p> | 8.5 (0.6) |
| 1.3 | <p>Il panel ritiene che nei pazienti con malattia reumatologica che hanno ricevuto la prima dose di vaccino anti-COVID-19, si dovrebbe raccomandare il completamento dell'intero ciclo primario.</p> <p><i>Indicazione di buona pratica clinico-assistenziale basata su una qualità non valutata delle prove.</i></p> | 8.6 (0.6) |
| 1.4 | <p>Il panel ritiene che nei pazienti con malattia reumatologica che hanno completato il ciclo primario di vaccino anti-COVID-19 e per i quali è attesa una risposta inadeguata alla vaccinazione, si dovrebbe raccomandare la somministrazione di dosi supplementari.</p> <p><i>Indicazione di buona pratica clinico-assistenziale basata su una qualità non valutata delle prove.</i></p> | 8.3 (0.7) |
| 1.5 | <p>Il panel ritiene che la somministrazione della vaccinazione anti-COVID-19 (la prima e le successive, inclusi i <i>booster</i> supplementari) si dovrebbe raccomandare indipendentemente dall'infezione COVID-19 acquisita naturalmente.</p> <p><i>Indicazione di buona pratica clinico-assistenziale basata su una qualità non valutata delle prove.</i></p> | 8.5 (0.6) |
| 1.6 | <p>Il panel ritiene che non si dovrebbe raccomandare l'esecuzione di test di laboratorio (ad es.: dosaggio anticorpale IgM e/o IgG contro le proteine <i>spike</i> o nucleocapside) per</p> | 8.6 (0.6) |

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

| | | |
|-----|---|-----------|
| | valutare la risposta alla vaccinazione anti-COVID-19, né per valutare la necessità di vaccinazione nei pazienti mai vaccinati. <i>Indicazione di buona pratica clinico-assistenziale basata su una qualità non valutata delle prove.</i> | |
| 1.7 | Il panel ritiene che nei pazienti con malattia reumatologica ad alto rischio, il trattamento di profilassi pre-esposizione con anticorpo monoclonale potrebbe essere raccomandato. <i>Indicazione di buona pratica clinico-assistenziale basata su una qualità non valutata delle prove.</i> | 8.5 (0.8) |

LdA, Livello di Accordo; ds, deviazione standard. Il livello di accordo è stato misurato tramite assegnazione di un punteggio da 1 (peggiore) a 9 (migliore) e una votazione media superiore a 7 era stata definita a priori ai fini di convalida e approvazione.

Commento alle indicazioni di buona pratica clinico-assistenziale

Le indicazioni fornite recepiscono la Circolare Ministeriale “Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti-COVID-19” (Circolare 27/09/2023, n. 30088) e si riferiscono ai vaccini contro il coronavirus SARS-CoV-2 e la malattia associata COVID-19 ad oggi disponibili e approvati sul territorio italiano.

In linea con la Circolare Ministeriale, la vaccinazione è raccomandata se opportunamente distanziata dalla pregressa infezione da coronavirus SARS-CoV-2, ovvero è a distanza di 6 mesi dall’ultima infezione (data del test diagnostico positivo) e dall’ultima dose di vaccino anti-COVID-19 ricevuta a prescindere dal numero di eventi pregressi (dosi ricevute o diagnosi di infezione). Inoltre, la vaccinazione anti-COVID-19 è consigliata per i membri del nucleo familiare, i conviventi e gli altri congiunti che hanno contatti frequenti con i pazienti con malattie reumatologiche al fine di facilitare l’effetto *cocooning* e la protezione del paziente con malattia reumatologica.

La condizione di fragilità dei pazienti con malattia reumatologica in trattamento farmacologico condizionante immunodeficienza secondaria (es: terapia corticosteroidica ad alto dosaggio, farmaci immunosoppressori, farmaci biologici con rilevante impatto sulla funzionalità del sistema immunitario, ecc.) è ritenuta un fattore di rischio aumentato di malattia COVID-19 grave e motivo di raccomandazione alla vaccinazione. Il profilo “ad alto rischio” per l’indicazione all’eventuale trattamento di profilassi pre-esposizione con anticorpo monoclonale è formulato secondo giudizio clinico del medico che conosce la storia clinica del paziente, le specificità della malattia reumatologica, le concomitanti patologie o condizioni che aumentano lo stato di fragilità e le peculiarità della terapia immunosoppressiva in corso.

Si ricorda, infine, che i pazienti con malattia reumatologica devono continuare a seguire le indicazioni di sanità pubblica relative al distanziamento sociale e alle altre misure di prevenzione dell’infezione da coronavirus SARS-CoV-2.

4.6 Considerazioni conclusive

Questo documento fornisce linee guida per la pratica clinica con un *focus* sulle peculiarità delle malattie reumatologiche e relative terapie con effetto immunosoppressivo. Queste linee guida sono state sviluppate utilizzando come riferimento le raccomandazioni 2023 della società scientifica americana ACR, di cui è stato eseguito l'aggiornamento dell'evidenza scientifica e l'adattamento al contesto nazionale italiano. Nella fattispecie, per quanto riguarda i processi di adattamento, le disposizioni nazionali vigenti in materia di vaccinazione per la popolazione generale e i casi speciali quali gli stati di alterata immunocompetenza sono state recepite e integrate all'interno delle raccomandazioni in ottemperanza al PNPV 2023-2025 (Gazzetta Ufficiale Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023), alle Circolari Ministeriali successive specifiche per la prevenzione e il controllo dell'influenza (Circolare 21/04/2023, n. 12781) e le vaccinazioni anti-COVID (Circolare 27/09/2023, n. 30088) e alla Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni (aggiornamento 2018) (Gallo G, 2019).

Rispetto alle linee guida di riferimento ACR del 2023 (Bass AR, 2023), queste raccomandazioni declinano le formulazioni originali mediante alcune modifiche condizionate dalla contingenza del territorio nazionale, dai documenti istituzionali vigenti e dall'aggiornamento dell'evidenza scientifica. In particolare, è meritevole di segnalazione che la nuova ricerca sistematica ha avuto un impatto, seppure parziale, sulle indicazioni in merito al trattamento con terapia immunosoppressiva con methotrexate in occasione della somministrazione di vaccini inattivati.

Le ultime raccomandazioni italiane sulle malattie reumatologiche e le vaccinazioni pubblicate nel 2020 erano limitate ai soli vaccini anti-influenzale e anti-pneumococcico. (Guerrini G, 2020). Queste raccomandazioni non solo confermano la sicurezza, l'efficacia e l'importanza di queste vaccinazioni nelle malattie reumatologiche, ma ampliano anche le tematiche includendo indicazioni su altri vaccini inattivati (contro l'Herpes Zoster e il Papilloma virus umano) e sui vaccini vivi attenuati, con il risultato di migliorare la completezza della linea guida come strumento per la pratica clinica. Inoltre, a differenza delle linee guida del 2020, il raggiungimento di uno stato di malattia reumatologica stabile non è stato confermato come requisito per l'accesso alla vaccinazione e nei casi appropriati la vaccinazione è raccomandata indipendentemente dalla valutazione dell'attività di malattia, in analogia alla posizione riportata nelle raccomandazioni delle società europee di reumatologia del 2020 (Furer V, 2020).

Infine, si sottolinea che nelle suddette raccomandazioni europee del 2020 sono state fornite indicazioni permissive relativamente alla somministrazione di vaccini vivi attenuati in corso di terapia immunosoppressiva, mentre al contrario in questo documento di raccomandazioni è confermata la raccomandazione alla non somministrazione di tali vaccini in accordo con quanto riportato nella Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni (aggiornamento 2018) (Gallo G, 2019).

Le presenti raccomandazioni presentano alcune limitazioni. In primo luogo, l'ultimo aggiornamento della ricerca bibliografica è condizionato alla data di fine della ricerca (30 giugno 2023) e gli studi pubblicati

Le raccomandazioni SIR sulle vaccinazioni nelle malattie reumatologiche.

in data successiva non sono stati inclusi nella discussione dell'evidenza scientifica. Tuttavia, al momento della stesura di questa linea guida, le presenti raccomandazioni sono le più aggiornate disponibili.

In secondo luogo, la maggior parte delle raccomandazioni è stata basata su una qualità delle evidenze bassa o molto bassa, principalmente frutto di studi retrospettivi e con evidenze indirette. Infine, non sono stati reperiti studi che esplorassero aspetti di economia sanitaria.

5. Revisione esterna

Una revisione esterna è stata condotta consultando 2 esperti che non fossero stati coinvolti a nessun titolo durante il processo di sviluppo della LG. La consultazione si è svolta mediante survey online (11 aprile-24 aprile 2024, via REDcap®) ed è stato richiesto ad ogni revisore esterno di assegnare un punteggio da 1 (disaccordo completo) a 9 (concordanza massima) e di fornire eventuali commenti per ciascuna raccomandazione. Inoltre, è stata richiesta una valutazione sulla qualità complessiva della LG utilizzando lo strumento AGREE II. L'esito della consultazione è riportato in Appendice 8.

6. Applicabilità

Le considerazioni su barriere e facilitazioni all'implementazione della LG sono riportate nei commenti alle raccomandazioni e in Appendice 9.

7. Monitoraggio (*audit*) delle linee guida

Alla presente LG si accompagna uno strumento di *audit* basato su un questionario che potrà essere utilizzato su un campione di Centri che si occupano di malattie reumatologiche nella pratica clinica allo scopo di monitorare l'aderenza alle raccomandazioni SIR (Appendice 10).

8. Piano di aggiornamento

La necessità di aggiornamento sarà rivalutata a distanza di 3 anni. In caso di novità scientifiche rilevanti pubblicate in letteratura, sarà presa in considerazione una revisione parziale o completa di queste linee guida.

9. Indipendenza editoriale

La Società Italiana di Reumatologia (SIR) ha fornito il supporto economico e non economico, quale lo spazio per i *meeting* e i servizi di segreteria, con la finalità di permettere lo svolgimento dei lavori descritti e senza alcuna influenza sul contenuto della linea guida. Non è stato ricevuto alcun finanziamento da enti pubblici, dal settore commerciale e/o organizzazioni *no-profit* per la realizzazione di queste raccomandazioni.

I conflitti d'interesse sono stati gestiti in conformità con la modulistica pubblicata nel manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. I moduli di dichiarazione di conflitto d'interesse sono stati raccolti ad aprile 2023 prima dell'inizio delle attività e aggiornati ad agosto 2023 in caso di segnalazione di cambiamenti rilevanti. N. Ughi, R. Padoan, G. Adami hanno dichiarato una borsa dalla SIR per la realizzazione di queste linee guida; G. Carrara, D. Rozza e G. Landolfi hanno dichiarato compensi da SIR; i membri del Panel hanno dichiarato l'assenza di conflitti d'interesse. I moduli di dichiarazione di conflitto d'interesse dei revisori esterni indipendenti sono stati raccolti ad aprile 2024 e hanno dichiarato assenza di conflitti d'interesse.

I moduli sul conflitto d'interesse sono pubblicati in Appendice 11.