

Vaccinazione nella malattia renale cronica: indicazioni pratiche

Nella insufficienza renale cronica l'attenzione clinica è rivolta spesso agli aspetti cardiovascolari e metabolici, ma un elemento cruciale e spesso sottovalutato è rappresentato dall'elevato rischio infettivo, di cui occorre tenere adeguatamente conto

Vincenzo Fattizzo¹, Laura Cosmai^{1,2}, Maurizio Gallieni^{1,2}

La malattia renale cronica (Mrc) rappresenta oggi una delle principali sfide di salute pubblica. Si tratta infatti di una condizione ad elevata prevalenza globale, che interessa circa il 10-15% della popolazione mondiale, per un totale stimato di oltre 850 milioni di individui, la maggioranza dei quali non in trattamento dialitico, e con una prevalenza che raggiunge il 15-30% negli anziani. In Italia si stima che circa il 7% della popolazione adulta sia affetta da Mrc, quindi più di 4 milioni di persone^{1,2}.

L'attenzione clinica è rivolta spesso agli aspetti cardiovascolari e metabolici legati all'insufficienza renale, anche in considerazione del fatto che, per i prossimi anni, è previsto il raddoppio dei pazienti nefropatici dovuto alla crescente incidenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito e sindrome metabolica³. In questo contesto, tuttavia, un elemento cruciale e spesso sottovalutato è rappresentato dall'elevato rischio infettivo che caratterizza questi pazienti.

Mrc e rischio infettivo

Le **infezioni** costituiscono infatti una delle principali cause di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti con Mrc, in particolare negli stadi avanzati e nei soggetti in dialisi^{4,5}.

Il paziente nefropatico presenta una condizione di **multipla compromissione dell'immunità innata e adattativa**⁶, la cui patofisiologia rimane ancora in gran parte sconosciuta, ma correla con l'accumulo delle tossine uremiche (*tabella 1*).

La compromissione del sistema immunitario include una cronica attivazione di basso grado di monociti e neutrofili che induce danno endoteliale.

Nonostante gli effettori dell'immunità innata rimangano attivi durante la Mrc, la loro capacità antibatterica è compromessa portando ad aumentata suscettibilità ad infezioni da parte di batteri extracellulari. Inoltre, gli uremici hanno anche alterazioni dell'immunità cellulare e umorale (cellule T e cellule B) determinando un aumento delle infezioni virali.

Anche le cellule *Natural killer* (Nk), che giocano un ruolo importante nelle difese contro le infezioni, sembrano essere diminuite ed avere alterazioni funzionali^{7,8,9}.

Pertanto, le tossine uremiche, lo stato infiammatorio cronico e l'im-

munosenescenza precoce determinano una ridotta capacità di risposta agli agenti infettivi.

Nel contesto della Mrc inoltre bisogna includere le **nefropatie immuno-mediate**, che rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da differenti meccanismi fisiopatologici. La patogenesi di queste nefropatie può essere mediata da anomalie della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata. Le malattie immuno-mediate sono difficili da trattare, evolvendo spesso verso l'insufficienza renale cronica (Irc) e *End stage kidney disease* (Eskd)¹⁰.

Tra le popolazioni particolarmente vulnerabili rientrano anche i pazienti sottoposti a **trapianto renale**, il cui rischio infettivo è ulteriormente amplificato a causa della **terapia immunosoppressiva cronica**, nei quali si associa ad una maggiore vulnerabilità ed incidenza di infezioni opportunistiche e di riattivazioni virali latenti. È stato inoltre riscontrato in questi pazienti un incremento dell'incidenza e della gravità della riattivazione del virus della *Varicella zoster* in relazione alla terapia immuno-soppressiva.

A questi meccanismi, nella macrocategoria dei pazienti nefropatici, si aggiungono inoltre fattori clinici e organizzativi: presenza di **accessi**

¹ Uoc Nefrologia e Dialisi, Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico, Asst Fatebenefratelli-Sacco Milano

² Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli studi di Milano

TABELLA 1

Meccanismi di aumentato rischio infettivo nella Mrc

- Cronica attivazione di basso grado di monociti e neutrofili → danno endoteliale
- Riduzione della capacità antibatterica degli effettori dell'immunità innata → maggiore suscettibilità alle infezioni
- Alterazioni dell'immunità cellulare e umorale (cellule T e cellule B) → aumentato rischio di infezioni virali
- Riduzione e/o alterazioni funzionali delle cellule *Natural killer* (Nk) → riduzione delle difese contro le infezioni
- Terapia immunosoppressiva
- Fattori clinici e organizzativi: accessi vascolari, frequente contatto con ambienti sanitari, malnutrizione e comorbidità.

vascolari, frequente contatto con ambienti sanitari, malnutrizione e comorbidità

che rendono questa popolazione particolarmente esposta ad infezioni prevenibili, oltre che l'annoso problema di consumo di **antibiotici** e, indirettamente, il rischio di antibiotico-resistenza.

Il tasso di vaccinazione in questi pazienti, purtroppo, non risulta sufficientemente elevato anche per una possibile diffidenza da parte dei pazienti legata al timore di ricadute di malattia e/o effetti collaterali.

Questi dati hanno implicazioni dirette nella pratica quotidiana del nefrologo curante e nel medico di medicina generale, che si trovano a gestire una popolazione fragile, spesso complessa, nella quale le misure preventive assumono un ruolo centrale.

La prevenzione, quindi, è uno strumento fondamentale per ridurre la morbilità e la mortalità per infezioni, nonché per limitare l'interruzione di determinate terapie a causa di complicanze infettive.

Strategie di prevenzione

La riduzione del rischio infettivo in questi pazienti si associa a un minor rischio di peggioramento della malattia renale cronica, di eventi avversi e di ospedalizzazione, configurando la **vaccinazione** come intervento ad alto impatto clinico

ed economico^{11,12,13}. Tra gli obiettivi del Piano nazionale di prevenzione vaccinale (Pnpv 2023-2025)¹⁴ rientra quello di promuovere interventi vaccinali nei gruppi ad alto rischio per patologia, con un approccio centrato sui bisogni del cittadino/paziente: questo principio è particolarmente rilevante nei pazienti con Mrc, nei quali la disomogeneità dei percorsi tra ospedale, territorio, ambulatori specialistici e centri dialisi può tradursi in mancate opportunità vaccinali.

Un aspetto chiave del Pnpv è il passaggio da un modello passivo, in cui il cittadino deve "cercare" la vaccinazione, a un modello proattivo fondato su reti, *governance*, anagrafi vaccinali, Pdta e integrazione tra servizi.

Un cambio di paradigma, dunque, rispetto alle linee guida precedenti,

basato su un modello proattivo, integrato e orientato al bisogno ed alle necessità del paziente. È importante quindi utilizzare tutti i contesti sanitari come punto di offerta vaccinale, includendo la medicina generale, l'ospedale ed i servizi vaccinali. Per i pazienti affetti da Mrc questo si traduce in una ridefinizione del ruolo dello specialista: il nodo non è soltanto quali vaccini offrire, ma quando, dove e da chi debbano essere proposti. Nella fattispecie il **nefrologo**, che segue il percorso nelle fasi della malattia renale e trapiantologica, rappresenta un punto di raccordo: il centro dialisi, l'ambulatorio di Mrc avanzata e il *follow-up* post-trapianto sono luoghi ideali per intercettare bisogni vaccinali, verificare lo stato immunologico, programmare richiami e coordinarsi con i servizi vaccinali territoriali e il Mmg.



Tra gli obiettivi de Pnpv 2023-2025 rientra quello di promuovere interventi vaccinali nei gruppi ad alto rischio per patologia, con un approccio centrato sui bisogni del cittadino/paziente: questo principio è particolarmente rilevante nei pazienti con Mrc

Da un punto di vista operativo, il *timing* rappresenta probabilmente l'aspetto più rilevante. La risposta immunitaria è significativamente migliore nella **fase pre-dialitica**, una finestra privilegiata in quanto la risposta immunitaria è generalmente migliore rispetto alla fase uremica avanzata o post-trapianto. Analogamente, nei candidati a trapianto, la revisione dello stato vaccinale deve precedere, ove possibile, l'avvio o l'intensificazione dell'immunosoppressione, soprattutto per i vaccini vivi attenuati, successivamente controindicati o fortemente limitati. Un aspetto rilevante è che la **risposta anticorpale non coincide necessariamente con la protezione clinica**: anche nei pazienti con risposta attenuata, i vaccini riducono significativamente forme severe, ospedalizzazioni e mortalità^{15,16,17}.

Offerta vaccinale ampliata

Sul piano pratico in questo contesto risultano raccomandate **strategie vaccinali mirate**, comprendenti vaccinazioni ampiamente disponibili

quali anti-pneumococcica, antiepatite B, anti-influenzale e anti-meningococcica oltre a vaccini più recentemente implementati nella pratica clinica come anti herpes-zoster (il nuovo vaccino ricombinante adiuvato ci permette una somministrazione efficace^{18,19}), anti Rsv, anti Sars-Cov2.

Alla luce delle raccomandazioni del Pnpv e del Piano regionale di prevenzione vaccinale (Prpv 2024-2025), le persone affette da malattia renale cronica e i candidati a trapianto d'organo rappresentano una popolazione ad elevato rischio infettivo, per la quale è indicata un'offerta vaccinale ampliata e proattiva.

Prendendo in esame la matrice del piano di prevenzione nazionale ed in particolare le macrocategorie "patologie croniche" e "deficit immunologici", è possibile derivare uno schema pratico delle principali vaccinazioni raccomandate nei pazienti affetti da Mrc (tabella 2).

Nonostante le raccomandazioni, la copertura vaccinale nei pazienti con Mrc rimane subottimale. Le cause sono multifattoriali: esitazione vaccinale, percezione ridotta del

rischio infettivo, sovraccarico terapeutico, ma anche criticità organizzative e scarsa integrazione tra i diversi livelli assistenziali.

Qui emerge il ruolo centrale del Mmg, che rappresenta spesso il primo e unico punto di contatto continuativo con il paziente. Il rapporto fiduciario è un determinante chiave dell'adesione vaccinale.

Un elemento strategico per il miglioramento delle coperture vaccinali è rappresentato dall'implementazione di interventi di promozione e comunicazione integrati, volti a migliorare l'informazione, aumentare la consapevolezza e garantire sicurezza e appropriatezza dell'intervento vaccinale.

Il rafforzamento della cultura vaccinale, esteso non solo ai pazienti ma anche ai *caregiver* e agli operatori sanitari rappresenta un ulteriore elemento chiave per migliorare l'adesione e contrastare la disinformazione.

Esperienze sul territorio

Un esempio concreto è rappresentato dalle iniziative sviluppate in oc-

TABELLA 2

Vaccinazioni offerte nella Mrc per categorie di rischio

Categoria	Vaccini raccomandati	Note cliniche	Organizzazione e strategia
Nefropatie	Mpr (morbillo-parotite-rosolia) Varicella dTpa (difterite-tetano-pertosse) Herpes zoster, Pneumococco, Meningococco (MenB + ACWY) Epatite B	Verifica dello stato immunitario e recupero dei suscettibili. Nei pazienti in dialisi possibile ridotta risposta immunitaria → schemi dedicati (es. Hbv). Pazienti ad elevato rischio infettivo e di complicanze.	Il Pnpv raccomanda un approccio proattivo e multipoint : centro dialisi come sede di offerta vaccinale → sfruttare l'accesso frequente consente identificazione sistematica dei bisogni, chiamata attiva e somministrazione contestuale. Integrazione nei Ppdta con coinvolgimento diretto dello specialista.
Candidati a trapianto d'organo	Mpr Varicella dTpa Herpes zoster Pneumococco, Meningococco (MenB + ACWY) <i>Haemophilus influenzae</i> B, Epatite B	Completare il calendario vaccinale prima del trapianto . Evitare vaccini vivi attenuati dopo trapianto. <i>Timing</i> cruciale per ottimizzare immunogenicità pre-immunosoppressione	Il Pnpv sottolinea la necessità di integrare la prevenzione nei percorsi di cura specialistici , anticipando la vaccinazione nella fase pre-trapianto. Fondamentale il coordinamento tra ospedale, specialisti e servizi vaccinali per garantire appropriatezza, continuità assistenziale e riduzione delle disuguaglianze di accesso.

casione della *Giornata Mondiale del Rene*, come quelle promosse presso l'Asst Fatebenefratelli-Sacco di Milano, dove *screening* nefrologico e *open day* vaccinali sono stati integrati in un unico percorso assistenziale. In tali contesti, i pazienti hanno potuto accedere direttamente alla vaccinazione (es. pneumococco, *herpes zoster*) senza necessità di prenotazione, riducendo le barriere organizzative e migliorando l'adesione.

Analogamente, modelli di ambulatorio vaccinale ospedaliero dedicato dimostrano come la prossimità assistenziale e il coinvolgimento diretto del clinico aumentino significativamente la copertura vaccinale e la consapevolezza di pazienti e *caregiver*. I dati di attività del centro Ospivax dell'Ospedale Fatebenefratelli confermano l'efficacia di questo modello: dalla nascita del progetto (ottobre 2025) ad aprile 2026 sono state effettuate 3.382 somministrazioni vaccinali su 1.546 accessi complessivi, evidenziando non solo

una elevata capacità produttiva, ma anche la concreta possibilità di ottimizzare l'offerta vaccinale.

In tale prospettiva il *setting* dialitico assume un ruolo particolarmente strategico. Il paziente emodializzato, accedendo con elevata frequenza ai servizi sanitari generalmente più volte alla settimana, rende il centro dialisi un ambiente privilegiato per l'identificazione sistematica dei bisogni vaccinali e per la verifica dello stato immunitario. L'esperienza del nostro centro conferma tale potenzialità: nel 2022 l'89.5% dei pazienti emodializzati dell'Ospedale Fatebenefratelli è stato sottoposto a vaccinazione anti-herpes zoster, risultato verosimilmente favorito dall'integrazione dell'offerta vaccinale nel percorso assistenziale e del rapporto fiduciario consolidato tra paziente e nefrologo curante.

L'esperienza di integrazione tra struttura di nefrologia con l'istituzione di un ambulatorio vaccinale dedicato in ambito ospedaliero ha dimo-

strato un incremento significativo dell'adesione vaccinale, sottolineando il ruolo determinante della prossimità assistenziale e del rapporto fiduciario con il clinico.

La riduzione dell'incidenza delle infezioni prevenibili dal vaccino e delle loro complicanze consente pertanto non solo a limitare ospedalizzazioni, accessi impropri e costi assistenziali, ma anche essere un supporto utile nel percorso diagnostico, limitando il rischio di *iter* diagnostici fuorvianti, contribuendo ad una gestione più efficiente delle risorse.

In un contesto epidemiologico in cui la prevalenza della malattia renale cronica è destinata ad aumentare parallelamente al progressivo invecchiamento della popolazione e all'incremento delle comorbidità, il rafforzamento delle strategie di prevenzione risulta fondamentale, configurandosi non solo come tutela dei pazienti fragili, ma anche come intervento rilevante per la sostenibilità ed il futuro del sistema sanitario nazionale.

BIBLIOGRAFIA

- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES. *G Ital Nefrol* 2011; 28: 401-7.
- Provenzano M, Mancuso C, Garofalo C, et al. Variazione temporale dell'epidemiologia della Malattia Renale Cronica. *G Ital Nefrol* 2019. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/2019/03/07-Provenzano.pdf>
- El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
- van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1120-9.
- Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1758-64.
- Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1526-33.
- Basso PJ, Andrade-Oliveira V, Câmara NOS. Targeting immune cell metabolism in kidney diseases. *Rev Nephrol* 2021; 17: 465-80.
- Kurts C, Panzer U, Anders H-J, Rees AJ. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. *Rev Immunol* 2013; 13: 738-53.
- Oleinika K, Mauri C, Salama AD. Effector and regulatory B cells in immune-mediated kidney disease. *Rev Nephrol* 2019; 15: 11-26.
- Schrezenmeier E, Jayne D, Dörner T. Targeting B Cells and Plasma Cells in Glomerular Diseases: Translational Perspectives. *Am Soc Nephrol* 2018; 29: 741-58.
- Putri WCWS, Muscatello DJ, Stockwell MS, Newall AT. Economic burden of seasonal influenza in the United States. *Vaccine* 2018; 36: 3960-6.
- Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, et al. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally--a review. *Vaccine* 2013; 31: 5339-48.
- D'Angiolella LS, Lafronconi A, Cortesi PA, et al. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita* 2018; 54: 49-57.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025. Intesa in Conferenza Stato-Regioni del 2 agosto 2023. Pubblicato in: Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 194 del 21 agosto 2023.
- DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-92.
- Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in endstage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738-43.
- Wang IK, Lin CL, Lin PC, et al. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 269-74.
- Lecrenier N, Beukelaers P, Colindres R, et al. Development of adjuvanted recombinant zoster vaccine and its implications for shingles prevention. *Exp Rev Vaccines* 2018; 17: 619-34.
- Garçon N, Van Mechelen M. Recent clinical experience with vaccines using MPL- and QS-21-containing adjuvant systems. *Perspect Vaccinol* 2011; 1: 89-113.