



**SIMIT**  
**Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali**  
**SEZIONE REGIONE LOMBARDIA**

***Vademecum* per le vaccinazioni  
dell'adulto "a rischio"  
(per condizione o patologia).**

**Edizione 1.0**



**SIMIT**  
Società Italiana  
di Malattie Infettive  
e Tropicali





## Indice degli argomenti

Introduzione e scopi

Avvertenze

Condizioni di rischio/settings

Vaccinazioni/prodotti

F.A.Q.(Frequently Asked Questions)

Abbreviazioni

Bibliografia essenziale

Gruppo di lavoro

*Comunque la si pensi sul “corpo sociale”,  
ciascuno di noi è parte dell’ambiente  
di tutti gli altri e l’immunità è uno spazio  
condiviso: un giardino che curiamo tutti  
insieme.*

(Eula Biss, “On immunity – an inoculation”,  
Minneapolis, 2014 – Ed. Italiana “Vaccini, Virus e altre  
immunità – Una riflessione sul contagio”, Ponte Alle  
Grazie, 2015).



## Introduzione e scopi

Il presente lavoro nasce dalla esigenza di armonizzare e rendere operative le numerose linee guida ed i *consensi*, disponibili sulle vaccinazioni dell'adulto "a rischio per condizione o patologia".

Siamo un gruppo di infettivologi, operanti in servizi di Malattie Infettive, negli ospedali della regione Lombardia: siamo stati coinvolti in questa iniziativa su proposta dei nostri direttori, in risposta ad un invito della sezione lombarda della SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali). L'elenco completo dei membri del gruppo di lavoro, il contributo specifico di ciascuno, l'affiliazione completa, nonché le dichiarazioni sui potenziali conflitti di interesse, sono disponibili nella apposita sezione. Ci siamo avvalsi, per questo lavoro, dell'insostituibile contributo di colleghi appartenenti ad altre specializzazioni: l'elenco (sicuramente non esaustivo) di chi ci ha aiutato maggiormente è nella sezione "Ringraziamenti".

L'esperienza quotidiana, accumulata dagli autori nei punti vaccinali intraospedalieri delle rispettive Unità Operative, ci mostra come sia complesso integrare le indicazioni ufficiali e la pratica: l'ambulatorio vaccinale per l'adulto è un punto d'intersezione tra specializzazioni mediche molto diverse e non è sufficiente disporre di una discreta cultura infettivologica o igienistica, né ci si può sempre affidare al senso pratico. Il nostro obiettivo, tuttavia, non è quello di sostituirci ai documenti istituzionali, che restano sempre il punto di riferimento (i principali sono elencati nella sezione "Bibliografia").

Ci siamo dati questi obiettivi:

- fornire una lista di "vaccini per condizione" (e non di "condizioni per vaccino");
- calare l'intervento vaccinale nella quotidianità, considerando in ciascuna delle condizioni esaminate i possibili problemi organizzativi e le esigenze cliniche concomitanti (spesso addirittura divergenti, da quelle del medico vaccinatore);
- fornire, ove possibile e ragionevole, una priorità fra le molte indicazioni, fondata sul rischio relativo delle diverse patologie prevenibili (che è necessariamente diverso in ogni situazione).

Abbiamo, ove il caso, specificato le condizioni di rimborsabilità relative ad alcune vaccinazioni, riconosciute dalla regione Lombardia, alla data di pubblicazione del presente documento. Questo ovviamente non riguarda tutte le regioni italiane e, comunque, cambierà nel tempo. Decliniamo ogni responsabilità nei confronti di indicazioni ufficiali, vigenti al di fuori della nostra regione, e nei confronti di eventuali loro variazioni successive alla pubblicazione. Invitiamo quindi tutti gli interessati a riferirsi ai canali ufficiali.

Per la versione corrente, abbiamo deciso di non includere indicazioni specifiche per il soggetto viaggiatore: troverete pertanto solo alcune indicazioni frammentarie all'interno del testo.

Il nostro lavoro è stato assolutamente gratuito ed eventuali sponsorizzazioni da parte di soggetti privati saranno unicamente rivolte alla diffusione ed al miglioramento di questo documento. L'intento che ci prefiggiamo è quello di un aggiornamento annuale, a meno di eventi straordinari: la prossima revisione è quindi fissata per il dicembre 2025.

## Avvertenze

Un paziente può facilmente ricadere in più di una, fra le condizioni qui elencate. In tal caso, la proposta vaccinale deve essere il più inclusiva possibile (le indicazioni si aggregano).

D'altra parte – ovviamente - le controindicazioni relative alla condizione più restrittiva si estendono a tutte le altre (ad es. un paziente diabetico e portatore di un trapianto di rene, non immune per il morbillo, avrebbe l'indicazione a MPR, ma non può riceverla, perché immunosoppresso...).

### Per “navigare” il documento...

Raccomandiamo di **clickare** sui *links* ipertestuali dopo avere premuto il tasto < CONTROL >

Per ritornare al punto di partenza, sarà sufficiente premere contemporaneamente < ALT > + < freccia sx > oppure utilizzare il *backlink*, accanto al titolo di ciascuna scheda.



## Condizioni di rischio/setting

[VAI ALL'INDICE DEI PRODOTTI VACCINALI](#)

[VAI ALLE F.A.Q.](#)

- ADULTO SENZA FATTORI DI RISCHIO

### Condizioni di fragilità fisiologica

- DONNE GRAVIDE
- ANZIANI

### Condizioni di immunodepressione

- ASPLENIA ED IPOSPLENIA
- DISCONTINUITA' MENINGEE PERMANENTI, IMPIANTI COCLEARI
- TERAPIA CON mAb ANTI-COMPLEMENTO
- NEOPLASIE SOLIDE
- PATOLOGIE EMATOLOGICHE
- TRAPIANTO DI MIDOLLO ("allo-HSCT" o "auto-HSCT")
- TERAPIA CON CAR-T
- INFEZIONE DA HIV
- TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (GIA' TRAPIANTATI o DA INSERIRE IN LISTA)
- PAZIENTI CON AIIRD (AUTO-IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE)
- PAZIENTI CON IBD (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE)
- PAZIENTI CON SM (SCLEROSI MULTIPLA)
- LIVELLI DI IMMUNODEPRESSIONE IATROGENA IN AIIRD, IBD, SM
- VALUTAZIONE DEI RISCHI SPECIFICI DEL CANDIDATO AD IMMUNODEPRESSIONE
- VACCINAZIONE DELL'ENTOURAGE FAMILIARE DEL PAZIENTE IMMUNODEPRESSO
- INDIVIDUI CON PREGRESSA MALATTIA INVASIVA DA GERMI CAPSULATI

### Patologie d'organo

- PAZIENTI EPATOPATICI
- PAZIENTI NEFROPATICI
- PAZIENTI CARDIOPATICI e CEREBROVASCULOPATICI
- PAZIENTI PNEUMOPATICI
- PAZIENTI DIABETICI

### Condizioni di rischio sociale o comportamentale

- MIGRANTI
- DETENUTI
- TOSSICODIPENDENTI
- UTENTI AMBULATORIO INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE (IST)

## ADULTO SENZA FATTORI DI RISCHIO

[TORNA ALL'INDICE](#)

- In base al PNPV, tutti gli adulti hanno indicazione ad eseguire, gratuitamente:
  - vaccinazione per morbillo e/o varicella, in assenza di nozione di immunità pregressa (purché non immunodepressi e non in gravidanza o non in condizione di evitarla per le settimane successive al vaccino) (crosslink);
  - richiamo antitetanico ogni 10 anni (meglio se con dTap, per ridurre la circolazione comunitaria di ceppi tossinogeni di *B. pertussis*).
- Inoltre, per chiunque lo desideri, è possibile eseguire gratuitamente la vaccinazione antinfluenzale.
- In aggiunta a questo:
  - deve essere offerto il vaccino HPV a tutte le donne mai vaccinate, fino al compimento di 26 anni;
  - i donatori di sangue "appartenenti a gruppi sanguigni rari" e non immuni, né vaccinati per HBV, possono giovare della vaccinazione gratuita.
- Tutti questi vaccini possono essere prenotati presso qualsiasi centro vaccinale (anche al di fuori del proprio bacino d'utenza, in base alla residenza, purché all'interno della Regione). Ogni occasione è valida - e deve essere colta - per intercettare questo bisogno.



## DONNE GRAVIDE

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

La donna in gravidanza ed il neonato/lattante sono più vulnerabili ad alcune infezioni, anche gravi. La mortalità infantile, seppur nettamente ridotta negli ultimi anni, continua a dipendere anche da eventi infettivi, di cui alcuni sono prevenibili attraverso i vaccini.

Distinguiamo le vaccinazioni da effettuare in base al momento, cioè: epoca preconcezionale, gravidanza e post-partum/allattamento.

- Tutte le donne in epoca preconcezionale, in previsione di una possibile gravidanza, se non già immuni dovrebbero essere immunizzate per varicella<sup>a</sup>, morbillo<sup>b</sup> e rosolia<sup>c</sup>. (La parotite, se contratta durante le prime 12 settimane di gravidanza è associata ad un'alta percentuale di aborto spontaneo (25%), ma non comporta il rischio di malformazioni nel feto).
- In gravidanza:
  - La pertosse è una malattia infettiva con alta morbosità e mortalità infantile, specialmente nei primi sei mesi di vita, quando cioè ancora non sono state iniziate le vaccinazioni raccomandate: in questa fase, quindi, è la vaccinazione materna a garantire la protezione al neonato, grazie agli anticorpi trasmessi per via transplacentare.
  - Le vaccinazioni anti-pertosse (dTpa) e anti-influenzale devono essere ripetute ad ogni gravidanza, indipendentemente dallo stato vaccinale della donna; nella stessa donna vanno ripetute in gravidanze consecutive, anche se ravvicinate.
  - Il periodo migliore di somministrazione del vaccino dTpa è il terzo trimestre (dalla 27-esima settimana di età gestazionale), al fine di garantire un passaggio efficiente degli anticorpi materni al feto, meglio se successivamente all'ecografia di *screening* del II trimestre (cosiddetta "morfologica"), al fine di escludere qualunque sospetto di associazione temporale tra la vaccinazione ed eventuali patologie malformative.
  - L'influenza contratta in gravidanza può comportare importanti complicanze materne e sul nascituro. La vaccinazione in gravidanza garantisce protezione per la donna e per il nascituro, fino ai 6 mesi di vita extrauterina.
  - Il periodo migliore per la somministrazione del vaccino anti-influenzale è all'inizio della stagione epidemica, per le donne che in quel momento si trovino nel secondo o terzo trimestre. In caso di vaccinazioni antinfluenzali effettuate nel primo trimestre, i dati disponibili non riportano effetti collaterali significativi per le donne, né rischi per il

---

<sup>a</sup> La varicella in gravidanza è pericolosa per la madre, potendo complicarsi con polmonite virale, meningite o encefalite; inoltre, durante la prima metà della gravidanza, potrebbe causare gravi malformazioni congenite. Il rischio per il neonato e per la madre è elevato anche in fase *peripartum*.

<sup>b</sup> In gravidanza, il morbillo è associato ad un maggior rischio di complicanze (in particolare polmonite) e mortalità materna. Alcuni studi hanno, inoltre, riscontrato un rischio aumentato di aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pretermine, specialmente in caso di infezione nel primo e secondo trimestre. L'infezione in prossimità del parto può aumentare il rischio di morbillo neonatale, condizione gravata da una significativa letalità

<sup>c</sup> La rosolia, patologia generalmente benigna, diventa particolarmente pericolosa durante la gravidanza, soprattutto se la madre contrae l'infezione nel primo trimestre: più precoce è l'infezione, maggiore è il rischio di danno embrio-fetale (intorno al 90%). La rosolia può essere responsabile di serie conseguenze come aborto spontaneo, morte intrauterina del feto, gravi malformazioni fetali, patologie neonatali e infantili (difetti della vista, sordità, anomalie cardiache e ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo).

nascituro; tanto che, ormai da alcuni anni, le raccomandazioni ministeriali, in coerenza con la letteratura internazionale, raccomandano il vaccino a tutte le donne che all'inizio della stagione epidemica si trovino in qualsiasi trimestre di gravidanza e nel *postpartum*.

- Un numero crescente di donne in gravidanza ha sviluppato infezione sintomatica severa da SARS-CoV-2, tale da richiedere un livello di cura intensiva per comparsa di polmoniti o quadri di insufficienza respiratoria (CPAP, intubazione orotracheale e ventilazione meccanica), con conseguente rischio di parto prematuro.
  - Le società scientifiche di ostetrici-ginecologi e neonatologi, nazionali (SIGOSIN) e internazionali (RCOG, ACOG, SMFM, SOGC, RCM) raccomandano vivamente che le donne in gravidanza e in allattamento vengano sottoposte alla vaccinazione anti-COVID, indipendentemente dall'epoca gestazionale (soprattutto in caso comorbidità come obesità, diabete, età > 35 anni o altri fattori di rischio). Non è necessario un test di gravidanza per somministrare il vaccino, né rinviare la procreazione, dopo la vaccinazione anti-COVID.
  - Nel corso del 2023 sono stati approvati da FDA e da EMA due diversi vaccini anti RSV, di cui solo uno (RSFpreF3) è autorizzato per l'uso in gravidanza, con l'intento di proteggere i nascituri dalla bronchiolite nei primi 6 mesi di vita (l'altro vaccino, infatti, cioè RSFpreF contiene un adiuvante ed è pertanto controindicato in gravidanza). La sua somministrazione è possibile a partire dalla 24a sett, secondo la scheda tecnica. Tuttavia, dopo l'osservazione di una possibile maggiore incidenza di parti prematuri nel braccio di trattamento dei *trials* registrativi – ACIP<sup>1</sup> raccomanda che sia somministrato dalla 32a alla 36a sett e solo quando questo periodo coincida con la stagione vaccinale (cioè tra settembre e gennaio). In Italia questa raccomandazione non è ancora stata ufficializzata.
- Nel post-partum/allattamento, possibilmente prima della dimissione dall'ospedale, è raccomandata la somministrazione della prima dose di MPR +/- VAR a tutte le puerpere non immuni, indipendentemente dal fatto che allattino o meno.

## **VACCINAZIONI INDICATE**

VACCINAZIONI INDICATE PER TUTTE LE GRAVIDE:

<b>Antinfluenzale:</b> 1 dose ad ogni gravidanza, durante la stagione influenzale se nel II-III trimestre, oppure durante allattamento
<b>dTap:</b> 1 dose di richiamo ad ogni gravidanza (III trimestre), anche in caso di gravidanze consecutive ravvicinate
<b>COVID:</b> una dose in qualunque epoca gestazionale
<b>RSVpreF3:</b> una dose se tra 32a e 36a sett e tra sett e gennaio

In caso di rischio espositivo evidente, non vi sono controindicazioni a somministrare i vaccini HBV, HAV, MenB o MCV4, anche in corso di gravidanza.



## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0 (dalla 28 sett. di gestazione)	dTap	anti-influenzale (se stagione)	(COVID-19)
T1 (+ 2 sett)	[RSVpreF3 (quando disponibile, meglio se parto previsto in stagione autunnale e se superate le 32-36 sett di gestazione)]		

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

1. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(41):1115-1122. doi:10.15585/mmwr.mm7241e1

### **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA**

Maternal Immunization: ACOG Committee Opinion, Number 741. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e214-e217. doi:10.1097/AOG.0000000000002662

Cetin I, Mandalari M, Cesari E, Borriello CR, Ercolanoni M, Preziosi G. SARS-CoV-2 Vaccine Uptake during Pregnancy in Regione Lombardia, Italy: A Population-Based Study of 122,942 Pregnant Women. *Vaccines.* 2022;10(8):1369. doi:10.3390/vaccines10081369

## CONTESTO

- L'invecchiamento fisiologico si associa ad una complessa modifica del funzionamento del sistema immunitario, sia innato che adattativo, portando ad una condizione nota come "immunosenescenza"<sup>d</sup>. In conseguenza di tali processi, i soggetti anziani, al pari di coetanei affetti da patologie croniche, hanno un aumentato rischio di patologie prevenibili, meritevoli di un intervento vaccinale.
- Evidentemente, molti dei pazienti anziani, rientrano già in altre categorie per cui le vaccinazioni sono indicate: per questo è doppiamente indicato vaccinarli. Il *cut-off* di età (60 anni per influenza e RSV, 65 per pneumococco) ha un significato puramente "gestionale", permette cioè la chiamata per coorti di nascita: un paziente che non sia stato vaccinato, ma abbia già superato l'età per cui la vaccinazione è promossa attivamente, andrà comunque vaccinato<sup>e</sup>.
- In caso di soggetti anziani con patologie croniche, si rimanda alla scheda specifica per patologia.
- A partire dal 2023, ACIP raccomanda ("*on a shared decision making*") la vaccinazione anti RSV, con uno dei due vaccini disponibili, a tutti i maggiori di 60 aa (una sola dose, *una tantum*): questa indicazione non è stata ancora recepita dagli organi normativi italiani.

## RACCOMANDAZIONI

- Tutti gli *over-60* vanno vaccinati per influenza<sup>2</sup> e COVID<sup>3</sup> (con una sola dose di vaccino aggiornato, anche se mai vaccinati prima), dando la priorità ad individui *over-80*, agli ospiti delle strutture per lungodegenti ed alle persone con elevata fragilità.
- Tutti gli *over-65* vanno vaccinati per pneumococco e per zoster.
- Gli *over-60* possono richiedere (in copagamento) la vaccinazione anti-RSV (ancora non raccomandata dagli organi normativi italiani).

## VACCINAZIONI INDICATE

<b>Antinfluenzale:</b> annuale, campagna stagionale
<b>Anti-pneumococcica</b>
<b>Anti-zoster (RZV)</b>
<b>dTap:</b> 1 dose se non somministrata negli ultimi 5 anni, poi ogni 10
<b>COVID:</b> secondo indicazioni ministeriali e stagionalità
<b>RSV:</b> se disponibile, in copagamento

<sup>d</sup> Questa condizione, in verità poco compresa, è legata all'involuzione degli organi linfoidi primari (fibrosi midollare, involuzione timica), all'incremento delle cellule senescenti circolanti, alla riduzione dell'organizzazione linfonodale con conseguente malfunzionamento dell'immunità adattativa, all'aumento del numero di cellule mieloidi attivate, con attività fagocitaria deficitaria ed all'incremento dei linfociti T proinfiammatori, con rapporto CD4:CD8 ridotto.

<sup>e</sup> In questo caso, la vaccinazione in Lombardia sarà gratuita se la coorte di appartenenza del paziente è una di quelle per cui è stata stabilita la chiamata (anche in caso il paziente, al momento, non avesse aderito alla chiamata, presentandosi poi in seguito). Ad esempio: la vaccinazione anti-pneumococcica, per i soggetti che compiono 65 anni, è stata introdotta in Lombardia a partire dal 2017, quindi: gli appartenenti alla classe 1952 ed alle successive saranno vaccinati gratuitamente, anche presentandosi anni dopo. Chi invece è nato prima del 1952, sarà vaccinato gratuitamente, se appartenente ad altre condizioni di rischio, oppure a pagamento.



## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	PCV	(Antinfluenzale)	(RSV)
T1 (+ 2 settimane)	RZV (1)	(COVID)	
T2 (+ 2 mesi da T1)	RZV (2)	dTap	

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

2. CIRCOLARE INFLUENZA 2024-25.

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null>

3. CIRCOLARE MINISTERIALE VAX COVID 2024-25.

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=102602&parte=1%20&serie=null>

## CONTESTO

- Si definisce “asplenia” l’assenza di milza (solitamente per splenectomia).
- Si definisce “iposplenia” una ridotta funzione splenica (per varie condizioni: emolisi croniche, trombocitopenia autoimmune, malattie linfo- e mielo-proliferative, epatopatia, alcolismo per citare le più frequenti<sup>4</sup>).
- L’asplenia (ed in misura variabile l’iposplenia) espongono il paziente al rischio di infezioni gravi (mortalità del 50-70% in 24 h), dette “OPSI” (*overwhelming post-splenectomy infections*): questo rischio è maggiore nei primi 3 anni post-splenectomia, ma non si annulla mai.
- Le principali OPSI sono sostenute da batteri capsulati: in particolare *S. pneumoniae* (90%), *H. influenzae* tipo b (6%), *N. meningitidis*.
- I polisaccaridi capsulari di questi germi inibiscono l’attività del complemento: per contrastarli è necessaria la presenza di anticorpi.
- La risposta anticorpale ai polisaccaridi capsulari (ed ai vaccini corrispondenti) dipende dalla presenza di cellule B memoria IgM+ (IgM+, CD127+, CD22+), che normalmente risiedono nella zona marginale splenica: ecco perché la risposta ai vaccini polisaccaridici presuppone la presenza di una milza funzionante e tali vaccini andrebbero somministrati prima della splenectomia (questo non vale per i vaccini coniugati).

## RACCOMANDAZIONI

- La vaccinazione antipneumococcica (> 90 sierotipi) non sarà mai esaustiva: è necessario **educare il paziente asplenic** a considerare sempre la possibilità di OPSI in caso di febbre senza chiara causa, ed a richiedere una valutazione medica tempestiva (oppure ad iniziare *d’emblée* una terapia antibiotica adeguata, in modo autonomo, se impossibilitato ad accedere a cure mediche).
- In caso di dubbia efficacia vaccinale (per concomitante immunodepressione, es. chemioterapia), è indicata una profilassi antibiotica (anche se per essa non vi sono prove di efficacia); la profilassi con TMP/SMX, spesso prescritta ai pazienti ematologici od ai pazienti HIV gravemente immunodepressi, è adeguata anche vs. OPSI
- Si ritiene che non vi sia indicazione ad interventi vaccinali o profilassi antibiotica per OPSI, in caso di angioembolizzazione splenica<sup>5</sup>, o se la chirurgia ha preservato almeno 30 mL di tessuto splenico, o se è presente una milza accessoria di volume pari o maggiore<sup>4</sup>.
- La vaccinazione antinfluenzale, in questi soggetti, viene indicata per il rischio di infezione pneumococcica invasiva associato all’influenza.
- L’indicazione, che alcuni autori danno, a dosi di richiamo antimeningococciche è basata sulla osservazione dall’andamento dei titoli anticorpali (non sulla efficacia clinica).



## VACCINAZIONI INDICATE

<b>Anti-pneumococcica:</b> PCV20 (1 dose) ... ... oppure PCV13 o PCV15: 1 dose >> PPV23: 1 dose, dopo almeno 2 mesi
<b>Anti-Haemophilus:</b> se mai vaccinato, Hib: 1 dose
<b>Anti-meningococcica:</b> MCV4: 1 o 2 dosi (seconda dose dopo 4-8 sett, non indicata da tutti) MenB: 2 o 3 dosi (scheda differente, a seconda che si utilizzi 4CMenB o MenB-fHbp)
<b>Antinfluenzale:</b> ogni anno in periodo di campagna vaccinale autunnale

- **TEMPISTICHE:**  
Tradizionalmente, si ritiene indicato osservare queste tempistiche, che avevano senso soprattutto in passato, con l'utilizzo dei vaccini polisaccaridici (non abbiamo trovato studi che valutino la necessità di distanziare i vaccini coniugati dal gesto chirurgico):
  - in caso di splenectomia elettiva, le vaccinazioni andrebbero eseguite almeno 2 settimane prima dell'intervento;
  - in caso di splenectomia urgente, è indicato di attendere almeno due settimane, prima di vaccinare il paziente (o attendere che le condizioni cliniche siano stabili).

---

<sup>f</sup> ACIP 2023 consiglia richiamo, Green Book inglese no.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	PCV	MCV4 (1)	(Anti-influenzale)
T1 (+2 - 4 sett da T0)	MenB (1)	Hib	
T2 (+4 sett da T1 e +8 sett da T0)	MenB (2)	MCV4 (2)	(eventuale PPV23)
T3 (+4 mesi da T2)	MenB (3) (se MenB = fHbp)		

## **QUESTIONI APERTE**

- Indicazioni a distanziare splenectomia da vaccinazioni con vaccini coniugati?
- Durata della protezione antipneumococcica ed antimeningococcica nello splenectomizzato?  
Indicazione a dosi di richiamo?

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

4. Lenti MV, Luu S, Carsetti R, et al. Asplenia and spleen hypofunction. *Nat Rev Dis Primer.* 2022;8(1):71. doi:10.1038/s41572-022-00399-x

5. Freeman JJ, Yorkgitis BK, Haines K, et al. Vaccination after spleen embolization: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Injury.* 2022;53(11):3569-3574. doi:10.1016/j.injury.2022.08.006



## DISCONTINUITA' MENINGEE PERMANENTI, IMPIANTO COCLEARE

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- La presenza di un impianto cocleare stabilisce una comunicazione permanente tra l'orecchio medio e l'encefalo, creando una potenziale via d'accesso ai germi provenienti dalla rinofaringe e favorendo l'insorgenza di meningite pneumococcica.
- La situazione può essere equiparata alla, ben più rara, presenza di una comunicazione anomala fra rinofaringe e spazi meningei, in seguito a trauma cranico e/o ad intervento di neurochirurgia ("CSF leak"). In caso di CSF leak, però, la breccia è più ampia ed il rischio di meningite, anche ricorrente, è maggiore rispetto all'impianto cocleare (in questo caso, va sempre valutata la possibilità di una correzione chirurgica del difetto).

### RACCOMANDAZIONI

- In realtà, non vi sono evidenze di un aumentato rischio di meningite meningococcica o da *Haemophilus* nei soggetti con impianto cocleare, per cui i CDC<sup>g</sup> (diversamente dal PNPV italiano) raccomandano esclusivamente la vaccinazione pneumococcica, idealmente un paio di settimane prima dell'impianto (in ogni caso, Hib, MenB e MCV4 in Italia sono obbligatorie per tutti i nuovi nati e gli impianti cocleari avvengono solitamente nei bambini molto piccoli, quindi la questione si pone solo per chi venga eventualmente impiantato da adulto).
- Vi è invece un aumentato (ma modesto) rischio di meningite da *Haemophilus*, nei soggetti con CSF leak<sup>h</sup>, per cui – anche se nessuna linea guida affronta l'argomento – è ragionevole vaccinare questi soggetti anche con Hib.
- Se si somministra PCV20, non è più necessario il completamento con PPV23<sup>h</sup>, che invece resta consigliato dopo PCV13 e PCV15.
- In chi è stato vaccinato con PCV7 o PCV13, è da considerare la rivaccinazione con PCV20.
- La vaccinazione antipneumococcica (> 90 sierotipi) non sarà mai esaustiva: è necessario educare il paziente portatore di impianto cocleare a considerare sempre la possibilità di infezione pneumococcica invasiva in caso di febbre associata a cefalea, otalgia/ipoacusia, o altri segni e sintomi di irritazione meningea.

---

<sup>g</sup> Preventing Meningitis in Persons with Cochlear Implants | CDC (consultato *online* il 19/09/23)

<sup>h</sup> ACIP 2023

## **VACCINAZIONI INDICATE**

### **Anti-pneumococcica:**

PCV20: 1 dose (oppure PCV13 o PCV15: 1 dose >> PPV23: 1 dose, dopo almeno 2 mesi).

**Antinfluenzale:** ogni anno, in periodo di campagna vaccinale autunnale.

**Anti-Haemophilus:** se mai vaccinato, in caso di CSF leak, Hib 1 dose.

### **Anti-meningococcica:**

MCV4

MenB: 2 o 3 dosi (schedula differente, a seconda che si utilizzi 4CMenB o MenB-fHbp)

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	PCV	MCV4	(Anti-influenzale)
T1 (+2 /4 sett da T0)	MenB (1)	Hib	
T2 ( + 4 sett da T1)	MenB (2)		
T3 (+ 4 mesi da T2)	MenB (3) (se MenB = fHbp )	(PPV23)	

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

6. Ter Horst L, Brouwer MC, Van Der Ende A, Van De Beek D. Community-acquired Bacterial Meningitis in Adults With Cerebrospinal Fluid Leakage. *Clin Infect Dis.* 2020;70(11):2256-2261. doi:10.1093/cid/ciz649



## TERAPIA CON mAb ANTI-COMPLEMENTO

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- Eculizumab (Soliris®) è un anticorpo monoclonale (mAb) diretto contro il fattore C5 del complemento, capace di inibire la formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC). MAC ha un ruolo effettore nei processi di emolisi complemento-mediata e *killing* extracellulare in corso di infezioni piogeniche, in particolare da batteri appartenenti al genere *Neisseria*.
- Eculizumab è indicato principalmente nell'ambito delle patologie complemento-mediate, ed è attualmente approvato<sup>i</sup> per il trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna, sindrome emolitico-uremica atipica, *miastenia gravis* generalizzata refrattaria e nel trattamento di adulti affetti da neuromielite ottica recidivante.
- È somministrato per via ev secondo schemi induzione/mantenimento diversi in base alla patologia.
- L'effetto di inibizione di MAC secondario a eculizumab è associato ad aumentato rischio di infezioni da *Neisseria* spp, in particolare infezioni meningococciche invasive e infezioni gonococciche disseminate, mentre infezioni da *S. pneumoniae* e *H. influenzae* sono riportate raramente.
- In soggetti con deficit del complemento, i titoli anti-meningococco IgG sierogruppo-specifici considerati protettivi sono 2.5 volte superiori rispetto alla popolazione generale (5 mg/L vs 2 mg/L)<sup>7</sup>.

### RACCOMANDAZIONI

- La vaccinazione anti-meningococcica (MCV4 con *booster* ogni 5 anni e MenB) dovrebbe essere completata 2-4 settimane prima dell'inizio di eculizumab, o in ogni caso al più presto possibile<sup>8</sup>.
- La chemoprofilassi con penicillina o ciprofloxacina andrebbe somministrata fino a 4 settimane dopo il completamento della vaccinazione o fino a riscontro di titolo anticorpali protettivi.
- In soggetti con deficit della risposta umorale (ad esempio, già trattati con anti-CD20), è raccomandato proseguire la chemoprofilassi per tutta la durata della terapia con eculizumab e fino a 4 settimane dal termine, a causa della probabile risposta anticorpale subottimale ai vaccini.
- Anche nei vaccinati e in corso di chemoprofilassi, resta fortemente raccomandato il monitoraggio dei sintomi e lo *screening* periodico per gonococco nelle persone ad alto rischio.
- Prima dell'inizio di eculizumab restano raccomandate anche la vaccinazione anti-pneumococcica ed anti-*Haemophilus*.

---

<sup>i</sup> Home | Banca Dati Farmaci dell'AIFA ([agenziafarmaco.gov.it](http://agenziafarmaco.gov.it)) (consultato *online* il 23/09/23)

## VACCINAZIONI INDICATE

<b>Anti-meningococcica:</b> MCV4: 2 dosi (seconda dose dopo 8 sett, non indicata da tutti), <i>booster</i> ogni 5 anni MenB 2 o 3 dosi (schedula differente, a seconda che si utilizzi 4CMenB o MenB-fHbp)
<b>Anti-Haemophilus:</b> se mai vaccinato, Hib 1 dose
<b>Anti-pneumococcica:</b> PCV20: 1 dose (oppure PCV13 o PCV15: 1 dose >> PPV23: 1 dose, dopo almeno 2 mesi)

## SCHEDULA CONSIGLIATA

Seduta vaccinale	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3
T0	MCV4 (1)	MenB (1)	(Anti-influenzale)
T1 (+2 sett da T0)	PCV	(Hib)	
T2 (+8 sett da T0)	MenB (2)	MCV4 (2)	(PPV23)
T3 (+4 mesi da T2)	MenB (3) (se MenB = fHbp)		

## QUESTIONI APERTE

- Utilità di monitoraggio nel tempo di *markers* surrogati di protezione anti-meningococcica?
- Indicazione a dosi ripetute nel tempo di anti-meningococcica?



## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

7. Platonov A. Long term effects of vaccination of patients deficient in a late complement component with a tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4437-4447. doi:10.1016/S0264-410X(03)00440-7

8. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:S21-S40. doi:10.1016/j.cmi.2018.02.002

### BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA

Crew PE, McNamara L, Waldron PE, McCulley L, Christopher Jones S, Bersoff-Matcha SJ. Antibiotic prophylaxis in vaccinated eculizumab recipients who developed meningococcal disease. *J Infect*. 2020;80(3):350-371. doi:10.1016/j.jinf.2019.11.015

Konar M, Granoff DM. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. *Blood*. 2017;130(7):891-899. doi:10.1182/blood-2017-05-781450

McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734-737. doi:10.15585/mmwr.mm6627e1

## CONTESTO

La malattia tumorale e le terapie oncologiche possono portare ad un'importante immunosoppressione, fino addirittura alla perdita di una protezione vaccinale preesistente.

È quindi indicato:

- Sul paziente: effettuare una valutazione dei rischi di malattie prevenibili e, dove indicato, vaccinarlo, cercando di cogliere il momento più opportuno, rispetto alla fase di terapia/malattia;
- Sui suoi conviventi: verificare la protezione per influenza, COVID, morbillo e varicella, ed eventualmente vaccinarli (quanto prima possibile, vedi [sezione apposita](#)).

In particolare, è utile distinguere le seguenti fasi:

- Fase di definizione diagnostica:

qui, indipendentemente dal fatto che il sospetto di tumore sia poi confermato, può spesso essere già preso in considerazione l'avvio delle vaccinazioni più rilevanti (antinfluenzale, pneumococco, RZV, COVID...), dato che molti pazienti saranno già candidabili, sulla base di età o co-morbidità non-oncologiche. Spesso, infatti, tra il primo contatto con l'oncologo e l'avvio di una CT/RT passano alcune settimane, ma una volta definita la diagnosi, sarà urgente iniziare le terapie e non ci sarà più tempo per i vaccini.

In questa fase, sia vaccini vivi che inattivi possono essere somministrati, purché decorra un tempo congruo tra vaccino e terapie immunodepressive: 4 settimane per i vaccini vivi e 10-14 gg per quelli inattivi.

- Fase di CT citotossica e/o RT:

durante questa fase, i vaccini (sia inattivati, che - a maggior ragione - vivi attenuati) sono genericamente controindicati<sup>j</sup>.

Tale norma vale fino a 3 mesi dopo la conclusione della CT/RT (sempre che non siano poi in corso altri trattamenti immunodepressivi), per i vaccini inattivi.

Invece, per i vaccini vivi si consiglia di attendere 6 mesi dalla conclusione della CT/RT.

- Chirurgia seguita da CT/RT adiuvante:

in questo caso, i tempi prima dell'avvio di CT/RT sono solitamente più dilatati, per permettere il recupero dopo l'intervento chirurgico, prima di sottoporre il paziente ai rischi del trattamento CT/RT (di solito, però, si cerca di non differire la CT di più di 6 settimane, dopo l'intervento). Generalmente, si ritiene di attendere almeno 1-2 settimane dalla chirurgia, prima di vaccinare con vaccini inattivi (ad esempio in caso di splenectomia), anche se non vi sono evidenze a sostenere questa prassi<sup>k</sup>.

- Fase di CT citotossica palliativa (accompagnata o no da terapia *target* o immunoterapia):

---

<sup>j</sup> Va anche detto che, almeno per quanto riguarda la vaccinazione anti-pneumococcica, l'indicazione a non considerare valida la dose di vaccino somministrata durante chemioterapia citotossica attiva si basa su scarse evidenze; un RCT prospettico<sup>9</sup> non ha mostrato differenze in termini di risposta sierotipo-specifica a PCV13 tra pazienti vaccinati 14 giorni prima dell'inizio della terapia e pazienti vaccinati il giorno dell'inizio della terapia.

<sup>k</sup> vi è un'unica metanalisi<sup>10</sup>, i cui autori concludono che sia sufficiente attendere 48 h dopo anestesia generale per un vaccino inattivo



in questo caso è molto importante valutare:

- la prognosi del paziente e la reale opportunità del vaccino;
- la reale capacità di risposta immune del paziente (tenendo conto del carico "cumulativo" di terapia oncologica pregressa, dell'eventuale cachessia neoplastica, della concomitante presenza di terapia steroidea "anabolizzante"...).

- Terapia *target* o combinata di mantenimento, ma senza CT citotossica associata:

si tratta solitamente di pazienti che hanno uno stadio avanzato di malattia, senza però che la prognosi sia chiaramente delineabile (si può arrivare a diversi mesi di malattia, durante i quali il paziente gode di un relativo benessere, prima che lo sviluppo di resistenze alla terapia oncologica, porti ad una rapida progressione del tumore).

Anche qui è importante valutare l'opportunità del vaccino e la sua prevedibile efficacia, infatti alcune terapie *target* si associano ad una certa intrinseca immunodepressione (per effetti *off-target*, vedi TABELLA-1). Questo detto, non vi sono solitamente ragioni per non vaccinare i pazienti.

La immunoterapia non ha mostrato problemi di efficacia o di sicurezza nei confronti della risposta ai vaccini (sono stati studiati quasi esclusivamente quelli per influenza e COVID-19).

- Fase di remissione completa:

anche per i pazienti considerati guariti, vale l'indicazione a somministrare vaccini ed è ragionevole proporli, anche a distanza di tempo dalla terapia. Il rischio di riattivazione di zoster, per esempio, permane elevato per i primi 3 anni dopo la conclusione di una chemioterapia<sup>11</sup>.

In questa fase è giusto considerare la ri-somministrazione di eventuali dosi di vaccino ricevute in corso di CT/RT (e, per questo, a rischio di inefficacia).

- Fase di terminalità:

la sua durata è solitamente di poche settimane, anche se - per la fragilità del paziente - l'*exitus* può essere di molto anticipato da una infezione banale come COVID o influenza, senza contare che (soprattutto quando il paziente si trovi in un luogo di cura) l'eventuale isolamento, associato ad una di queste infezioni, può danneggiare di molto la qualità della vita e dei contatti familiari.

L'indicazione a vaccinazioni stagionali come influenza e COVID deve necessariamente tenere conto di questo, senza però d'altra parte essere l'occasione per una "ulteriore fatica" per questi pazienti e per i loro *care-givers*.

## VACCINAZIONI INDICATE

<b>Anti-pneumococcica:</b> in tutti (se mai fatta), idealmente prima dell'inizio di CT citotossica
<b>Antinfluenzale:</b> annualmente durante la stagione influenzale
<b>COVID:</b> secondo indicazioni ministeriali
<b>Anti-zoster (RZV):</b> sempre, se possibile almeno una dose prima dell'inizio di CT citotossica (se in corso di CT citotossica, somministrare il giorno della CT <sup>12</sup> )
<b>Anti-meningococcica:</b> se in presenza di ulteriore fattore di rischio <sup>1</sup>
<b>HPV:</b> almeno 1 dose prima dell'inizio della terapia, se donna < 26 aa, mai vaccinata, oppure MSM o altri fattori di rischio*
<b>dTap:</b> se indicato richiamo
<b>HBV:</b> se non già immune
<b>MPR, varicella:</b> se non già immuni e se non controindicato dai trattamenti oncologici

\*La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento. Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti “... *in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori...*” – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D).

Nell'ottica di aiutare a stabilire una priorità tra i vari vaccini, è importante considerare alcuni dati epidemiologici, sulle principali patologie prevenibili, nei pazienti con tumore solido.

- **Malattia invasiva pneumococcica:** un Sistema di sorveglianza olandese<sup>13</sup> ha riscontrato una incidenza di 482/100.000/anno in pazienti con malattie ematologiche e di 79/100.000/anno in pazienti con tumori solidi, *versus* 15/100.000/anno negli adulti senza neoplasie maligne. Il tasso di incidenza più elevato era nel mieloma multiplo (MM), nel linfoma non-Hodgkin (NHL), nella leucemia linfatica cronica (CLL), nel tumore del pancreas, nel tumore del fegato. L'incidenza di malattia invasiva pneumococcica differiva considerevolmente in base all'età e il più alto tasso di incidenza era negli individui *over-65*.
- **Herpes zoster (HZ)<sup>10</sup>:** L'incidenza in pazienti con tumori solidi è di 15 casi per 1000 persone anno e 30 casi per 1000 persone anno in pazienti con tumori ematologici. La correlazione fra tumore solido e HZ è piuttosto forte [rischio relativo 2.17; 95% intervallo di confidenza (CI) 1.86-2.53]. Inoltre il rischio di HZ sembra essere più elevato in corso di chemioterapia. Fra i tumori solidi, c'è una forte

---

<sup>1</sup>Sono più a rischio di meningite meningococcica: gli individui istituzionalizzati (reclute, ospiti di RSA, detenuti), gli individui con una potenziale esposizione professionale (laboratorio di microbiologia), i contatti stretti di un caso, i viaggiatori in aree endemiche (es. pellegrinaggio alla Mecca, «*meningitis belt*» nell'Africa subsahariana), gli MSM promiscui.



correlazione fra tumori del sistema nervoso centrale e HZ (OR aggiustato 2.31, 95% CI 1.85-2.88), seguiti dal carcinoma broncogeno (OR aggiustato 1.50, 95% CI 1.33-1.69), del cavo orale (OR aggiustato 1.41, 95% CI 1.11-1.79) e dell'esofago (OR aggiustato 1.41, 95% CI 1.13-1.76). Modesto è il grado di associazione fra tumori di stomaco, colon-retto, mammella, ovaio, prostata, rene e vescica e zoster. Nessuna associazione, invece, con tumori delle ghiandole salivari, laringe, cervice, utero, testicoli, tiroide e melanoma.

I dati relativi a HZ in pazienti neoplastici trattati con inibitori del *checkpoint* (ICI) sono pochi. Da dati di real-life<sup>14</sup>, sembra che l'aumento della attività dei linfociti T dovuta agli ICI possa ridurre la riattivazione.

Relativamente pochi studi hanno valutato la riattivazione di HZ dopo radioterapia (RT): il rischio è maggiore entro due anni dal completamento della RT<sup>15</sup>.

- Meningiti batteriche (BM) la loro insorgenza può essere più rilevante rispetto a quella della popolazione generale, in caso di chemioterapia immunosoppressiva, presenza di cateteri venosi centrali e necessità di chirurgia di testa-collo. Tuttavia, la vera incidenza di meningite pneumococcica o meningococcica in questi pazienti è ignota ed i principali lavori la accorpano a quella delle meningiti post-neurochirurgiche. In una coorte spagnola<sup>16</sup> (tra il 1982 ed il 2012), sono stati osservati 659 episodi di BM, fra i quali 97 (15%) in corso di neoplasia in fase attiva. Tra questi ultimi, il più frequente agente batterico isolato era *L. monocytogenes* (29% vs 7.8% in pazienti non oncologici), seguito da *S. pneumoniae* (22% vs 24%, P=.606). Ci sono stati solo 4 (4.1%) casi su 97 di meningite meningococcica, mentre *N. meningitidis* era la più frequente causa di meningite in pazienti non oncologici (36%, P<.001).

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>	<b>Vaccino 4</b>
T0	PCV	RZV (1)	(stagionale) influenza	(stagionale) COVID
T1 (+ 2-4 sett da T0)	RZV (2)	eventuale MCV4	eventuale MenB (1)	
T2 (+8 sett da T0 e +4 sett da T1)	HPV (1)		eventuale MenB (2) (se MenB = 4CMenB)	
T3 (+8 settimane da T1)	HPV (2)			
T4 (+ 16 settimane da T3)	HPV (3)		eventuale MenB (2) (se MenB = fHbp)	

### TEMPISTICHE

- Dopo T0, se viene introdotta terapia citotossica o RT, è genericamente consigliabile attendere la sua conclusione, prima di completare con le sedute successive.
- Se si decide di somministrare dosi di vaccino in corso di CT citotossica, è più opportuno farlo nel giorno di inizio di un ciclo di CT, piuttosto che dopo alcuni giorni dalla infusione.



## CONSIDERAZIONI SU NUOVE TERAPIE ONCOLOGICHE

Dal 2001, l'arsenale terapeutico oncologico si è arricchito di numerose molecole, da utilizzare in associazione con, oppure in sostituzione delle terapie tradizionali (intese come CT, RT, chirurgia, ormonoterapia). In particolare si distinguono:

- "small molecules" (ovvero "terapie target", in grado di interagire con specifici meccanismi dell'oncogenesi, perlopiù tramite inibizione di alcune vie del segnale intracellulare);
- macromolecole (principalmente mAb):
  - inibitori del *checkpoint* (anche noti come "immunoterapia"), che agiscono potenziando la risposta immune nei confronti del tumore<sup>m</sup>;
  - anti-HER2 (come pertuzumab e trastuzumab);
  - anti-VEGF (bevacizumab);
  - sacituzumab (inibitore delle topoisomerasi, coniugato a mAb).

Le small molecules spesso interagiscono con diverse cascate di segnale, ridondanti ed interdipendenti, per cui sono possibili anche effetti al di fuori del clone neoplastico o del tipo cellulare a cui esso fa capo (azione "off target"): in particolare, non sono rari effetti di tipo immunitario (perlopiù immunodepressivo). Gli effetti immunitari di questi farmaci (in particolare sulla risposta vaccinale) non sono molto studiati: questo è comprensibile, poiché gli eventuali problemi di immunodepressione sono irrilevanti rispetto al beneficio clinico (nelle situazioni in cui sono attualmente impiegati).

Gli inibitori del *checkpoint*, invece, non riducono l'efficacia delle vaccinazioni e non sembrano esporre ad un' aumentata incidenza di reazioni allergiche. Il loro utilizzo, però, è spesso accompagnato da reazioni di tipo autoimmunitario, per cui si rendono necessarie terapie steroidee ad alte dosi (solitamente almeno 1 mg/Kg), che – a loro volta, inevitabilmente - influenzano la risposta ai vaccini.

L'impiego di terapia *target* e/o immunoterapia è solitamente proposto:

- in concomitanza con CT citotossica negli stadi iniziali di malattia, con intento curativo;
- in monoterapia od in associazione (tra diverse *small molecules*, o tra *small molecules* e *checkpoint inhibitors* o tra immunoterapia e/o *target therapy* e CT citotossica a bassa tossicità), negli stadi più avanzati, con intento palliativo.

Per il medico non oncologo, riassumiamo di seguito i principali farmaci delle categorie suddette.

In TABELLA-1, le principali pubblicazioni disponibili sugli effetti di queste terapie sulle vaccinazioni antinfettive.

---

<sup>m</sup> A confondere il quadro, sono in via di approvazione anche *small molecules* con attività di inibizione del *checkpoint*.

## SMALL MOLECULES

- inibitori di tirosin-chinasi (TKI) recettoriali (anche chiamati “multichinasi” per i loro effetti su molteplici meccanismi, cosa che condiziona una certa tossicità). I principalmente utilizzati sono: sorafenib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, afatinib, osimertinib, tucatinib.
- inibitori di tirosin-chinasi (TKI) non-recettoriali:
  - imatinib e derivati – dasatinib e nilotinib;
  - ibrutinib e acalabrutinib;
  - anti-BRAF + anti-MEK: dabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib, vemurafenib + cobimetinib;
  - anti-JAK: ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib.
- inibitori delle cicline: ribociclib, palbociclib, abemaciclib.
- anti-PI3K: idelasib.
- inibitori di mTOR: sirolimus, everolimus.
- inibitori della istone-de-acetilasi (HDAC): vorinostat, belinostat.
- agenti demetilanti: azacitidina, decitabina.
- inibitori di bcl-2: venetoclax.
- inibitori del proteasoma: bortezomib, ixazomib.
- inibitori di PARP: olaparib, niraparib, talazoparib.
- anti-recettori per steroidi sessuali: enzalutamide.

## INIBITORI DEL CHECKPOINT

Si tratta di agenti immunoterapici che antagonizzano molecole inibitorie sui linfociti T.

Le classi di ICI attualmente approvate in Europa ed USA antagonizzano le vie di segnalazione di CTLA-4 e PD-1/PDL-1.

AIFA, al momento della stesura di questo documento, ha approvato l’utilizzo di 7 inibitori del Checkpoint: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, and cemiplimab. Le indicazioni di utilizzo approvate sono numerose e comprendono tra le altre: carcinoma del distretto testa-collo, carcinoma dell’esofago, carcinoma giunzionale e dello stomaco, carcinoma del polmone non a piccole cellule e a piccole cellule, carcinoma coloretale, epatocellulare, delle vie biliari, della mammella, della cervice, melanoma.

La tossicità legata al trattamento si esplica principalmente come comparsa di eventi immuno-mediati (colite, dermatite, epatite, distiroidismo) ed è maggiore in caso di terapia con anti CTLA-4.

È stato ipotizzato che le vaccinazioni, in questi pazienti, possano incrementare tali effetti. In realtà, la maggior parte degli studi pubblicati prende in considerazione il vaccino anti-influenzale od il vaccino anti-COVID, senza rilevare problemi di maggiore tossicità o di ridotta risposta.



TABELLA-1: principali pubblicazioni su terapie oncologiche innovative e risposta vaccinale.

	<b>Principio attivo</b>	<b>Indicazioni principali</b>	<b>Effetti immunitari</b>	<b>Reference</b>
TKI recettoriali:	Sorafenib, sunatinib  Alectinib, brigatinib, lorlatinib, afatinib, osimertinib, tucatinib Nintadanib	Neoplasie non ematologiche	Risposte umorali conservate dopo influenza, ma CMI ridotta con sorafenib (6 pz) -	Mulder <sup>17</sup>  (Nessun dato)
TKI non-recettoriali	Imatinib (dasatinib, nilotinib)	CML	Importante inibizione delle risposte B-cellulari effettrici e memoria dopo antinfluenzale e PPV23.  Buona risposta dopo vaccini COVID.	De Lavallade <sup>18</sup>  Milojkovic <sup>19</sup> , Harrington <sup>20</sup>
	Ibrutinib, acalabrutinib	CLL, WM	Sostanziale azzeramento della risposta ad antinfluenzale, ma risposta conservata a dosi di richiamo (di dosi pre-TKI).  74% di risposta ad antinfluenzale.	Douglas <sup>21</sup> , Maneikis <sup>22</sup> , Pleyer <sup>23</sup>  Sun <sup>24</sup>
	Anti-BRAF + anti-MEK	Melanoma, Hairy-cell Leukemia	Risposta a vaccino COVID (3 pz), con vemurafenib.	Konrat <sup>25</sup>
	Anti-JAK: ruxolitinib tofacitinib, baricitinib		Importante riduzione della risposta umorale ad anti-COVID (mRNA), migliorata dopo <i>booster</i> .	Palumbo <sup>26</sup> , Kevlicius <sup>27</sup> , Maneikis <sup>22</sup>
Inibitori cicline	Ribociclib, palbociclib, abemaciclib	Carcinoma mammario	-	(Nessun dato)
Anti-PI3K	Idelalisib	CLL, NHL follicolare	-	(Nessun dato)
HDAC	Vorinostat, belinostat	NHL T-ceellulari	-	(Nessun dato)
Demetilanti	Azacitidina, decitabina	Sindromi mielodispl., LMMC, AML	-	(Nessun dato)

Anti-bcl-2	Venetoclax	CLL, AML	Netta riduzione delle risposte ad anti-COVID (mRNA), specialmente quando associato ad ibrutinib.	Maneikis <sup>22</sup> , Campanella <sup>28</sup> Mohamed <sup>29</sup>
Inibitori proteasoma	Bortezomib, ixazomib	MM, NHL mantellare	18 pz con MM, trattati con anti-proteasoma o lenalidomide, vaccinati con 3 dosi di PCV13 ad almeno 1 mese dal farmaco: 33% di riduzione polmonite.	Stoma <sup>30</sup>
antiPARP	Olaparib, niraparib, talazoparib	Tumori ginecologici, carcinoma mammario, carcinoma prostatico	-	(Nessun dato)
Anti-recettori intracellulari	enzalutamide	Carcinoma prostatico	Normale risposta a vaccino COVID a mRNA (17 pz).	Liontos <sup>31</sup>
Inibitori del <i>checkpoint</i>	Pembrolizumab, ipilimumab, nivolumab	Vari tumori (30% toracici, 20% genito-urinari)	Normale risposta a COVID mRNA, non particolare tossicità (408 pz).  Normale risposta e tossicità ad influenzale.	Widman <sup>32</sup>  Nakashima <sup>33</sup> , Bersanelli <sup>34</sup>
Immuno-modulanti	Lenalidomide	MM	58-76% di risposta a ri-vaccinazione dopo auto-BMT	Palazzo <sup>35</sup>

Risultati tratti da <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> incrociando i singoli principi attivi, con la seguente stringa: *("vaccination"[All Fields]) OR (immunization)) AND ("efficacy"[All Fields])* - i titoli sono stati passati in rassegna manualmente, escludendo gli articoli sulle vaccinazioni terapeutiche antitumorali. In casi selezionati, è stata esplorata anche la bibliografia secondaria (articoli citati nell'articolo, o che lo citano). Quando i risultati della ricerca erano eccessivamente numerosi, sono stati limitati a meno di 100 titoli, imponendo limiti temporali.

## QUESTIONI APERTE

- Livelli protettivi dei *markers* surrogati di protezione nei pazienti oncologici variamente trattati?
- Efficacia vaccinale con nuovi farmaci oncologici (dati scarsissimi, vedi TABELLA-1)?



## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

9. Choi W, Kim JG, Beom SH, et al. Immunogenicity and Optimal Timing of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination during Adjuvant Chemotherapy in Gastric and Colorectal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Res Treat.* 2020;52(1):246-253. doi:10.4143/crt.2019.189
10. Siebert JN, Posfay-Barbe KM, Habre W, Siegrist C -A. Influence of anesthesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Pediatr Anesth.* 2007;17(5):410-420. doi:10.1111/j.1460-9592.2006.02120.x
11. Qian J, Heywood AE, Karki S, et al. Risk of Herpes Zoster Prior to and Following Cancer Diagnosis and Treatment: A Population-Based Prospective Cohort Study. *J Infect Dis.* 2019;220(1):3-11. doi:10.1093/infdis/jiy625
12. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer.* 2019;125(8):1301-1312. doi:10.1002/cncr.31909
13. Garcia Garrido HM, Knol MJ, Heijmans J, et al. Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: A population-based cohort study. *Int J Infect Dis.* 2021;106:237-245. doi:10.1016/j.ijid.2021.03.072
14. Jung J, Park SY, Park JY, Kim D, Lee K, Choi S. Reactivation of Varicella-Zoster Virus in Patients with Lung Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: Retrospective Nationwide Population-Based Cohort Study from South Korea. *Cancers.* 2024;16(8):1499. doi:10.3390/cancers16081499
15. Shimizuguchi T, Sekiya N, Hara K, et al. Radiation therapy and the risk of herpes zoster in patients with cancer. *Cancer.* 2020;126(15):3552-3559. doi:10.1002/cncr.32926
16. Pomar V, Benito N, López-Contreras J, Coll P, Gurguá M, Domingo P. Characteristics and outcome of spontaneous bacterial meningitis in patients with cancer compared to patients without cancer. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6899. doi:10.1097/MD.0000000000006899
17. Mulder SF, Jacobs JFM, Olde Nordkamp MAM, et al. Cancer Patients Treated with Sunitinib or Sorafenib Have Sufficient Antibody and Cellular Immune Responses to Warrant Influenza Vaccination. *Clin Cancer Res.* 2011;17(13):4541-4549. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0253
18. De Lavallade H, Khoder A, Hart M, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. *Blood.* 2013;122(2):227-238. doi:10.1182/blood-2012-11-465039
19. Milojkovic D, Reynolds CJ, Sandoval DM, et al. COVID-19 vaccine boosted immunity against Omicron in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia.* 2023;37(1):244-247. doi:10.1038/s41375-022-01787-8
20. Harrington P, Doores KJ, Radia D, et al. Single dose of BNT162b2 mRNA vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) induces neutralising antibody and polyfunctional T-cell responses in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2021;194(6):999-1006. doi:10.1111/bjh.17568
21. Douglas AP, Trubiano JA, Barr I, Leung V, Slavin MA, Tam CS. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica.* 2017;102(10):e397-e399. doi:10.3324/haematol.2017.164285
22. Maneikis K, Šablauskas K, Ringelevičiūtė U, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e583-e592. doi:10.1016/S2352-3026(21)00169-1

23. Pleyer C, Ali MA, Cohen JI, et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood*. 2021;137(2):185-189. doi:10.1182/blood.2020008758
24. Sun C, Gao J, Couzens L, et al. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1656. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2437
25. Konrat J, Rösler W, Roiss M, et al. BRAF inhibitor treatment of classical hairy cell leukemia allows successful vaccination against SARS-CoV-2. *Ann Hematol*. 2023;102(2):403-406. doi:10.1007/s00277-022-05026-z
26. Palumbo GA, Cambria D, La Spina E, et al. Ruxolitinib treatment in myelofibrosis and polycythemia vera causes suboptimal humoral immune response following standard and booster vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Front Oncol*. 2023;13:1117815. doi:10.3389/fonc.2023.1117815
27. Kevličius L, Šablauskas K, Maneikis K, et al. Immunogenicity and clinical effectiveness of mRNA vaccine booster against SARS-CoV -2 Omicron in patients with haematological malignancies: A national prospective cohort study. *Br J Haematol*. Published online October 3, 2023:bjh.19126. doi:10.1111/bjh.19126
28. Campanella A, Capasso A, Heltai S, et al. Additional booster doses in patients with chronic lymphocytic leukemia induce humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 similar to natural infection regardless ongoing treatments: A study by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Am J Hematol*. 2024;99(4):745-750. doi:10.1002/ajh.27218
29. Mohamed S, Lucchini E, Sirianni F, et al. Serological and cellular response to mRNA-SARS-CoV2 vaccine in patients with hematological lymphoid malignancies: Results of the study "Cervax." *Front Oncol*. 2023;13:1133348. doi:10.3389/fonc.2023.1133348
30. Stoma I, Karpov I, Iskrov I, Lendina I, Uss A. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. *Vaccine*. 2020;38(30):4713-4716. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.024
31. Lontos M, Terpos E, Kunadis E, et al. Treatment with abiraterone or enzalutamide does not impair immunological response to COVID-19 vaccination in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(1):117-118. doi:10.1038/s41391-021-00455-9
32. Widman AJ, Cohen B, Park V, McClure T, Wolchok J, Kamboj M. Immune-Related Adverse Events Among COVID-19–Vaccinated Patients With Cancer Receiving Immune Checkpoint Blockade. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(10):1134-1138. doi:10.6004/jnccn.2022.7048
33. Nakashima K, Homma Y, Taniguchi J, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccine in patients with lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: A single-center prospective cohort study. *J Infect Chemother*. 2023;29(11):1038-1045. doi:10.1016/j.jiac.2023.07.008
34. Bersanelli M, Giannarelli D, De Giorgi U, et al. INfluenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective observational study (INVIDIa-2). *J Immunother Cancer*. 2021;9(5):e002619. doi:10.1136/jitc-2021-002619
35. Palazzo M, Shah GL, Copelan O, et al. Revaccination after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Safe and Effective in Patients with Multiple Myeloma Receiving Lenalidomide Maintenance. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):871-876. doi:10.1016/j.bbmt.2017.12.795



**BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA**

Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for seasonal influenza, pneumococcal infection and SARS-CoV-2 in patients with solid tumors: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2023;8(3):101215. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101215

Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for herpes zoster in patients with solid tumors: a position paper on the behalf of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *ESMO Open*. 2022;7(4):100548. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100548

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale, per le domande relative alle vaccinazioni (CFV). Raccomandazioni per la vaccinazione di persone con malattie tumorali e di persone appartenenti alla stessa economia domestica. Published online May 16, 2022. <https://www.infovac.ch/docs/public/fs/bu-20-22-impfempfehlung-onkologie-it.pdf>

## CONTESTO

- Le patologie ematologiche possono essere distinte in tre grandi gruppi, rispetto al grado di immunosoppressione legato alla malattia di base ed alle terapie utilizzate:
  - patologie non-immunodepressive (emoglobinuria parossistica notturna e malattie immuno-emolitiche);
  - patologie associate ad immunodepressione di grado intermedio: malattie mieloproliferative (MPD), leucemie mieloidi acute (AML), sindromi mielodisplastiche (MDS);
  - patologie associate ad elevata immunodepressione: disordini linfoproliferativi (LPD, includono linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin), Mieloma Multiplo (MM) e anemia aplastica severa in trattamento con siero antilinfocitario.
- Esistono poi rare condizioni di immunodeficienza primitiva (congenite o acquisite) che si possono manifestare raramente nell'adulto: in particolare la immunodeficienza combinata primaria (SCID).
- In tutte queste condizioni, coesistono in misura variabile difetti dell'immunità cellulo-mediata (CMI), associati tipicamente ai linfomi (e che possono perdurare anche dopo il trattamento), e difetti dell'immunità umorale, che invece sono caratteristici del mieloma multiplo e della leucemia linfatica cronica.
- È molto difficile, al di fuori del contesto "di ricerca", quantificare e scindere i difetti relativi alla immunità umorale ed alla CMI: dal punto di vista vaccinologico pratico, la presenza di ipogammaglobulinemia si associa ad una scarsa o assente produzione di anticorpi da vaccino e, in alcuni casi, questi pazienti vengono protetti indirettamente tramite la somministrazione di Ig umane<sup>n</sup>.
- In particolare, per quanto riguarda la pratica vaccinale, devono essere distinti i pazienti:
  - **non in chemioterapia (non-CT)**
  - **in chemioterapia a bassa/moderata intensità (CT-bassa)**: corticosteroidi sistemici in dose inferiore a prednisone 20 mg die (o equivalente), o per meno di 14 giorni, methotrexate a dosi < 0.4 mg/kg/settimana, azatioprina < 3 mg/kg/dì, mercaptopurina < 1.5 mg/kg/dì, terapia di mantenimento con lenalidomide e altri agenti immunomodulanti per mieloma (a debita distanza da altri trattamenti immunosoppressivi), agenti ipometilanti (HMAs), come azacitidina e decitabina), inibitori del check point (p.e. nivolumab e pembrolizumab), inibitori del proteasoma.
  - **in chemioterapia ad alte dosi (CT-alta)\***, definita come trattamento chemioterapico attivo, oppure terapia steroidea a dose superiore a 20 mg die di prednisone-equivalente, per più di 14 giorni.
  - **in chemioterapia con nuovi farmaci immunosoppressori e/o immunomodulanti condizionanti severa immunodepressione (CT-nuoviF)\*\***: anti-CD-19, anti-CD-20, anti-CD38, anti-SLAMF7 (elotuzumab), inibitori bcl2 (venetoclax), Inibitori della tirosin chinasi di Bruton (p.e. ibrutinib), Inibitori della Janus Kinasi (ruxolitinib), Anti-antigene di maturazione delle cellule B (BCMA),

---

<sup>n</sup> In ogni caso, anche nei pazienti con ridotta risposta umorale ai vaccini, la sola risposta cellulo-mediata può essere protettiva<sup>36</sup>.



anticorpi bispecifici (blinatumumab, epcoritamab, mosuntetuzumab, glofitamab), anticorpi coniugati a chemioterapici (inotuzumab, polatuzumab, loncastuximab)

\*i pazienti con immunodeficienza combinata primaria (SCID) sono assimilabili a pazienti in CTA  
\*\* per trattamento con CAR-T e per pazienti sottoposti a HSCT (“trapianto di midollo”) vedi sezione dedicata

I trattamenti delle patologie associate ad immunodepressione di grado intermedio (AML, MDS e MPD) sono spesso CT-alta o CT-nuoviF, anche se in alcuni casi il trattamento di mantenimento può essere una CT-bassa.

## RACCOMANDAZIONI

- Il momento in cui effettuare le vaccinazioni del caso è strettamente dipendente dalle fasi del trattamento, che però è quasi sempre non-procrastinabile. In particolare vanno osservate le seguenti tempistiche (TABELLA-2 e TABELLA-3):

TABELLA-2: tempistiche di vaccinazione del paziente ematologico, rispetto al tipo di trattamento.

	Pre-trattamento	In trattamento	Post-trattamento
<b>CT-bassa</b>			
Vaccini Inattivi	Sì	Sì	Sì
Vaccini Vivi	Sì (purché a debita distanza da CT-alta o CT-nuoviF)	Meglio evitare	Sì (purché a debita distanza da CT-alta o CT-nuoviF)
<b>CT-alta</b>			
Vaccini Inattivi	Almeno 2 sett prima	Probabilmente inefficaci	Da 3 mesi dopo conclusione
Vaccini Vivi	Almeno 4 sett prima	<b>NO (rischio malattia vaccinale)</b>	Almeno 6 mesi dopo conclusione <sup>o</sup>
<b>CT-nuoviF</b>			
Vaccini Inattivi	Almeno 2 sett prima	<b>NO (inefficaci)</b>	Da 6 mesi dopo conclusione
Vaccini Vivi	Almeno 4 sett prima	<b>NO (rischio malattia vaccinale)</b>	Almeno 12 mesi dopo conclusione <sup>p</sup>

- Vaccinare subito prima di un trattamento chemioterapico riduce significativamente l'efficacia vaccinale: l'unico caso in cui il problema non si pone, visto che ogni anno va ripetuta, è l'anti-influenzale stagionale (sempre e solo con vaccino inattivo).
- Per gli altri vaccini inattivi, invece, il momento opportuno dipende dall'urgenza del trattamento, dalla sua intensità e dalla durata della immunodepressione indotta: per esempio, nelle leucemie

<sup>o</sup> Se remissione completa

<sup>p</sup> Se remissione completa

acute si preferisce eseguire i vaccini inattivi dopo la conclusione del trattamento. Nel caso sia necessario vaccinare al più presto (p.e. vaccinazione anti COVID-19, vaccino antipneumococcico) si può eseguire la prima dose appena possibile (purché prima dell'inizio del trattamento) e le eventuali dosi successive durante la fase di mantenimento della CT-alta o ad almeno tre mesi dal termine della stessa (vedi TABELLA-3: non esistono dati a supporto di questa strategia).

- Test sierologici per valutare la verifica di titolo anticorpale protettivo possono essere utili per determinare la protezione a breve e lungo termine per Tetano, HBV, Morbillo e VZV (vedi anche TABELLA-11).

TABELLA-3: tempistiche di vaccinazione del paziente ematologico, rispetto alla patologia.

	Pre -trattamento	In trattamento	Post-trattamento	Note
AML			X	Programma vaccinale da intraprendere a fine trattamento. Possibile vaccinare per HBV, se alto rischio, anche in fase di induzione/mantenimento (a doppia dose).
MPD, MDS	X	X	N.A.	Se possibile vaccinare alla diagnosi e proseguire dosi <i>booster</i> anche durante il trattamento con venetoclax, Ruxolitinib, Ibrutinib, HMA, Bortezomib.
LPD, AA	X		X soprattutto se utilizzati CTF come anti- CD-19, anti-CD-20, anti-CD38, anti-SLAMF7 e nelle AA	Programma vaccinale da intraprendere se possibile prima del trattamento, oppure dopo la sua conclusione.
MM	X	X	X	Se possibile vaccinare alla diagnosi e proseguire dosi <i>booster</i> anche durante il trattamento con venetoclax, Ruxolitinib, Ibrutinib, HMA, Bortezomib.
MGUS	X (DI SOLITO NON URGENZA DI TRATTAMENTO)	N.A.	N.A.	Da valutare se già vaccinabili con PCV o RZV, in virtù dell'età o di altre condizioni concomitanti.

AML: Leucemie Mieloidi Acute; MPD: Malattie Mielo-Proliferative; MDS: Sindromi Mielo-Displastiche; LPD: Disordini Linfo-Proliferativi (linfomi di Hodgkin e Non Hodgkin); MM: Mieloma Multiplo; AA: Anemie aplastiche severe in trattamento con siero anti-linfocitario.



- Le misure protettive nei confronti delle infezioni vanno sempre raccomandate come pure le profilassi antivirali, anti *Pneumocystis jirovecii* e le vaccinazioni dei familiari/contatti (MPR, Varicella, influenza e COVID).
- Il rischio di riattivazione di HBV è alto in tutti i pazienti in trattamento con CT-alta e CT-nuoviF per cui si rende necessaria opportuna profilassi con NUCs. Nei soggetti già vaccinati, con HBsAb < 10 mU/mL è indicata la ripetizione di una dose di vaccino e poi la rivalutazione ad un mese del titolo HBsAb.
- Nei pazienti con *deficit* di IgA, IgG, IgE, agammaglobulinemia, ipogammaglobulinemia possono essere somministrati vaccini inattivi (sia pure con risposte molto variabili). Invece, i vaccini vivi attenuati sono sempre controindicati nelle a-gamma-globulinemie, anche se possono essere presi in considerazione in casi selezionati nelle ipo-gamma-globulinemie.
- Considerata la scarsa disponibilità di tempo, sarà in molti casi necessario operare delle scelte fra i diversi vaccini somministrati: è opportuno a questo proposito considerare i rischi relativi delle diverse patologie prevenibili, nelle principali patologie ematologiche:
  - Nei soggetti con MM, anche non in terapia, è stato documentato un alto rischio di malattia batterica invasiva, Influenza (forme gravi) e riattivazione di Herpes Zoster.
  - L'incidenza di Herpes zoster nella popolazione con patologie ematologiche è di circa 31 casi per 1000 anni persona (quasi il doppio che nei pazienti con tumori solidi (14.9 casi per 1000 anni persona)<sup>37</sup>. È noto che i pazienti con mieloma multiplo in trattamento con inibitori del proteasoma (p.e. bortezomib) o con lenalidomide hanno una maggior incidenza di HZ.
  - L'incidenza di meningite meningococcica in Italia nel 2022 è stata di 0.12 casi per 100.000 abitanti; se si considera la popolazione con età >25 anni l'incidenza scende a 0.08 casi per 100.000 abitanti<sup>38</sup>. In casistiche, che hanno riportato l'incidenza relativa di meningite meningococcica nei vari gruppi a rischio, il rischio di infezione maggiore non è nel gruppo dei pazienti oncologici e/o in terapia immunosoppressiva<sup>39</sup>, anche se in loro la prognosi è più spesso sfavorevole, con una mortalità del 25%<sup>40</sup>.

In una casistica olandese di 2306 meningiti, l'1.6% dei casi si era presentato in pazienti con mieloma. Di questi, il 52% ha avuto un decorso sfavorevole e nel 37% si è verificato l'*exitus*<sup>41</sup>. In questa casistica nessun caso di meningite era stato attribuito a *N.meningitidis* mentre, secondo altre casistiche, la percentuale di meningite meningococcica, in questi pazienti, arriva fino al 7%.
- Questi dati possono aiutare a stabilire una priorità per la vaccinazione per HZ e meningiti batteriche, nel paziente ematologico, in base:
  - all'età del paziente (dando priorità, per esempio, alla vaccinazione antimeningococcica nei pazienti con età < 25 anni);
  - al grado di immunosoppressione e/o di patologia ematologica (per es. nei pazienti > 25 anni e/o con mieloma somministrare prima il vaccino anti-HZ, rispetto a quello antimeningococcico, potrebbe offrire maggiori vantaggi).

## VACCINAZIONI INDICATE

VACCINI INATTIVATI
<b>Anti-pneumococco</b>
<b>Anti-zoster (RZV)*</b>
<b>Anti-meningococcica:</b> MCV4 1 o 2 dosi (seconda dose dopo 4-8 sett) <sup>q</sup> MenB 2 o 3 dosi (schedula differente, a seconda che si utilizzi 4CMenB o MenB-fHbp)
<b>Antinfluenzale:</b> ogni anno in periodo di campagna vaccinale autunnale
<b>COVID:</b> secondo indicazioni ministeriali (di solito con vaccino antinfluenzale)
<b>HPV:</b> nei soggetti tra 18 e 45 anni, non indicata da tutti <sup>r,s</sup> : 3 dosi a T0-T2 e T6 mesi*
<b>Anti-Haemophilus:</b> se mai vaccinato, Hib 1 dose (non indicata da tutti <sup>t</sup> )
<b>dTap</b>
<b>HBV:</b> se titolo di HBsAB <10 UI/L, indipendentemente da presenza di HBcAb <sup>u,v</sup> , T0, T1, T6 mesi (doppia dose); schedula ravvicinata T0, T1, T2, T12
VACCINI VIVI ATTENUATI
<b>Varicella:</b> 0-1 mese
<b>MPR:</b> dose <i>booster</i> in chi è stato vaccinato

\*La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento. Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti "... in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori..." – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D).

<sup>q</sup> non c'è accordo in letteratura: Green Book e ACIP 2024 consigliano una sola dose, linee guida ECIL<sup>42</sup> ed una recente review<sup>43</sup> raccomandano dose *booster*.

<sup>r</sup> Indicata nelle linee guida ECIL per i linfomi<sup>42</sup>.

<sup>s</sup> indicata dalle linee guida Canadesi<sup>44</sup> anche in trattamento a doppia dose.

<sup>t</sup> indicata in Righi 2021<sup>43</sup>.

<sup>u</sup> contemplata dalle linee guida ECIL<sup>39</sup> per leucemie e sindromi mielodisplastiche in caso di alto rischio di contagio durante la chemioterapia anche in fase di induzione.

<sup>v</sup> indicata dalle linee guida Canadesi<sup>44</sup> anche in corso di trattamento, a doppia dose.



## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Vaccinazioni per leucemia acuta o trattati con CT-alta, da eseguire dopo remissione completa ed a 3 mesi almeno dalla CT-alta e a 6 mesi da CT-nuoviF:

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	PCV	MCV4 (1)	(Anti-influenzale)
T1 (+2-4 sett da T0)	MenB (1)	RZV (1)	(COVID)
T2 (almeno +6 sett da T0 e +4 sett da T1)	MenB (2)	MCV4 (2)	(eventuali HBV, HPV)
T3 ad almeno 8 settimane da T1	Hib	RZV (2)	(eventuali HBV, HPV)
T4 a 6 mesi da T2	dTap		(eventuali HBV, HPV)

Lo stesso schema può essere iniziato prima di introdurre il trattamento oncologico, nei casi in cui ciò è ragionevole e prudente. Sarà poi completato in corso di trattamento o – meglio - alla sua conclusione (dopo un adeguato intervallo).

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

36. Bossi E, Aroldi A, Borin LM, et al. Humoral and cellular immune response in patients with hematological disorders after two doses of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: A single-center prospective observational study (NCT05074706). *eJHaem*. 2022;3(4):1201-1208. doi:10.1002/jha2.544
37. Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):106. doi:10.1186/s12879-015-0810-6
38. C.Fazio, R.Camilli, M.Giufre et al. Rapporto ISS 2022 sulle malattie batteriche invasive in Italia. Published online 2023.  
[https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2\\_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1698390273826](https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1698390273826)
39. Costerus JM, Brouwer MC, Van Der Ende A, Van De Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults with cancer or a history of cancer. *Neurology*. 2016;86(9):860-866. doi:10.1212/WNL.0000000000002315
40. Van Veen KEB, Brouwer MC, Van Der Ende A, Van De Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. *Sci Rep*. 2016;6(1):36996. doi:10.1038/srep36996
41. Sheybani F, Brouwer MC, Van De Beek D. Bacterial meningitis in patients with multiple myeloma: a prospective nationwide cohort study and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2022;122:492-496. doi:10.1016/j.ijid.2022.06.038
42. Mikulska M, Cesaro S, De Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e188-e199. doi:10.1016/S1473-3099(18)30601-7
43. Righi E, Gallo T, Azzini AM, et al. A Review of Vaccinations in Adult Patients with Secondary Immunodeficiency. *Infect Dis Ther*. 2021;10(2):637-661. doi:10.1007/s40121-021-00404-y
44. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide.  
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA**

ACIP guidelines in altered Immune Competence.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.pdf>

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale, per le domande relative alle vaccinazioni (CFV). Raccomandazioni per la vaccinazione di persone con malattie tumorali e di persone appartenenti alla stessa economia domestica. Published online May 16, 2022. <https://www.infovac.ch/docs/public/fs/bu-20-22-impfempfehlung-onkologie-it.pdf>



## TRAPIANTO DI MIDOLLO ("allo-HSCT" o "auto-HSCT")

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- Nei pazienti sottoposti ad allo- o auto-trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT), la memoria immunologica viene gravemente compromessa dal trapianto: questi pazienti necessitano di un nuovo programma vaccinale completo, indipendentemente dallo stato vaccinale precedente (del ricevente o del donatore).
- Il rischio infettivo è maggiore per i pazienti sottoposti ad allo-trapianto, rispetto all'auto-trapianto, tuttavia le indicazioni attuali non differiscono.
- La risposta ai vaccini è diminuita in seguito al trapianto (nonché per i trattamenti chemioterapici associati o pregressi) ed è sempre raccomandata (laddove possibile) una verifica delle sierologie post-vaccinazione.
- Per una risposta vaccinale adeguata ad alcuni vaccini (PCV, Hib, COVID...), sono necessarie dosi aggiuntive rispetto ad altre categorie di adulti immunodepressi (vedi tabelle più oltre). Inoltre, si preferisce utilizzare vaccini ad alta dose di antigene (DTaP rispetto a dTap, eppoi nel caso di HBV: preparati ad alta dose o comunque potenziati).
- Nonostante un livello di linfociti T CD4+ circolanti > 200 sia verosimilmente indicativo di un buon recupero immunitario, non esistono *markers* immunologici validati che possano indicare quale sia il momento migliore per proporre le vaccinazioni.
- Gli affetti avversi dei vaccini inattivati (compresi quelli severi) non differiscono per natura, severità o frequenza rispetto alla popolazione generale.
- Non ci sono evidenze che le vaccinazioni possano indurre o aggravare una GVHD.

### TEMPISTICHE

- In generale, si considera possibile l'inizio del programma di vaccinazioni con vaccini inattivi<sup>45</sup> a partire dal terzo mese dopo il trapianto.
- Le vaccinazioni con virus vivi attenuati sono assolutamente controindicate nei primi 24 mesi, per il rischio di malattia vaccinale. Anche dopo 24 mesi, poi, i vaccini vivi sono da evitare, se:
  - è in atto GVHD e/o terapia immunosoppressiva (sempre per i rischi di malattia vaccinale),
  - ... oppure vi è stata recente (ultimi 8 mesi) somministrazione di immunoglobuline umane policlonali<sup>w</sup> ev o sottocute (qui, per il rischio di inefficacia del vaccino vivo).

In ogni caso, non è infrequente che i pazienti trattati con HSCT mantengano una sieropositività per infezioni acquisite prima del trapianto: questo è probabilmente dovuto ad alcune plasmacellule *long-lived* (LLPC), che sopravvivano al trattamento mielo-ablativo. Per questo, è buona norma controllare nel post-trapianto le sierologie per varicella e morbillo, e procedere alle rispettive vaccinazioni solo in caso di negatività.

- In caso di somministrazione di rituximab nei tre mesi precedenti il trapianto, considerato che l'emivita del farmaco può arrivare a 32 giorni, si potrebbero avere concentrazioni rilevanti di farmaco fino a 6 mesi dopo l'infusione: questo può giustificare un ulteriore rinvio delle prime

---

<sup>w</sup> Qui ovviamente va considerato anche il dosaggio delle Ig: se si tratta di Ig antitetaniche monodose, bastano 3 mesi: qui abbiamo indicato 8 mesi, considerando i dosaggi elevati di Ig, che si utilizzano nei pazienti ematologici, per contrastare l'ipogammaglobulinemia. Questo non vale necessariamente per i vaccini vivi da virus non comuni, come febbre gialla e dengue, dato che è molto improbabile che le Ig da pool di donatori contengano Ab neutralizzanti specifici, a meno che non siano prodotti importati da aree di endemia.

vaccinazioni, cioè oltre il terzo mese dal trapianto (solitamente, infatti, si consiglia di aspettare il sesto mese dall'ultima dose di rituximab). Analoghe considerazioni (pur se magari con tempi diversi) valgono per altri anticorpi monoclonali antilinfocitari.

- In caso di ipogammaglobulinemia (IgG totali < 400 mg/dL), la somministrazione di vaccini inattivi può essere procrastinata, sia perché la risposta sarebbe molto modesta (considerando che il paziente evidentemente produce poche IgG), sia perché in questi casi vi è l'indicazione a supplementare con Ig policlonali umane (che rendono superflue le vaccinazioni). Le vaccinazioni inattive saranno riprese od introdotte, dopo un paio di mesi dall'ultima dose di Ig policlonali.
- Le principali linee guida raccomandano di somministrare per primi i vaccini coniugati anti-pneumococco, che offrono verosimilmente un maggior beneficio relativo. Allo stesso modo, a seconda di contingenze epidemiche, può essere necessario anticipare al terzo mese post-trapianto altri vaccini (es. COVID). Per i vaccini inattivi contro malattie meno frequenti (es. DTaP, meningiti), si tende a rinviare il programma a sei mesi dopo il trapianto.
- La tempistica del vaccino antinfluenzale stagionale è indipendente dal trapianto ed esso è sempre raccomandato, in occasione della campagna stagionale. Va solo considerato di somministrarne una eventuale seconda dose, se la prima somministrazione è avvenuta molto precocemente (rispetto all'inizio della campagna), oppure se il trapianto è avvenuto da meno di 6 mesi.

#### VACCINAZIONI DELL'ENTOURAGE FAMILIARE

- L'entourage familiare dei pazienti trapiantati di midollo dovrebbe essere oggetto di un intervento vaccinale mirato, in particolare per COVID-19 ed influenza (in periodo epidemico). Inoltre è bene verificare l'immunità dei familiari per morbillo/parotite/rosolia e varicella. I vaccini vivi non sono mai controindicati nei familiari di un paziente trapiantato, anche da poco tempo o con GVHD: solo, è necessario adottare alcune precauzioni per ridurre il rischio di trasmissione intrafamiliare.

## VACCINAZIONI INDICATE

- Il rischio di ospedalizzazione e morte attribuibile ad influenza è particolarmente rilevante nei pazienti sottoposti a HSCT e soprattutto in corso di GVHD (specialmente per l'elevato rischio di bronchioliti obliteranti).
- I pazienti sottoposti a trapianto di CSE presentano inoltre un rischio di 45-55 volte superiore di sviluppare malattia invasiva da Pneumococco rispetto alla popolazione generale (incidenza annuale 217-266/100.000 persona).
- L'incidenza di riattivazione di infezione da Varicella zoster virus (VZV) dopo trapianto è circa 20-53%. La frequenza di riattivazione è maggiore 3-12 mesi dopo il trapianto, ma è comunque elevata per i tre anni successivi. Solitamente questi pazienti ricevono una profilassi antivirale per almeno 12 mesi dopo HSCT autologo e per almeno 24 mesi dopo HSCT allogenico. Si consiglia di proseguire tale profilassi fino a 1 mese dopo la prima dose di RZV.
- Le vaccinazioni antimeningococciche sono sempre indicate in questi pazienti, che sono più a rischio di infezione da germi capsulati. Inoltre, è doveroso proteggere il più possibile i pazienti trapiantati, considerato l'elevato impegno di risorse, sia individuali che collettive, già investito per la patologia di base. Per definire la priorità delle vaccinazioni antimeningococciche, rispetto alle altre vaccinazioni, è utile considerare l'età del paziente, la rapidità del recupero immunologico, la presenza/assenza di GVHD e i fattori di rischio comportamentali di infezione meningococcica.

Fatte queste considerazioni che possono aiutare a stabilire una priorità fra i diversi vaccini, la tabella che segue elenca tutte le vaccinazioni consigliate da linee guida ed enti regolatori<sup>x</sup>:

---

<sup>x</sup> Per un utile confronto fra le diverse linee guida, vedi anche Reynolds<sup>46</sup>, 2023.



VACCINI INATTIVATI
<b>Influenza stagionale</b> (vaccino inattivato), in periodo epidemico (due dosi se entro 6 mesi da HSCT).
<b>DTaP/DT</b> : 3 dosi totali a distanza di almeno 1 mese, a partire da 6 mesi dopo HSCT°.
<b>IPV</b> <sup>y</sup> : 3 dosi a distanza con intervallo di almeno 1 mese, a partire da 6 mesi dopo HSCT.
<b>HBV</b> (meglio se alta dose o adiuvato): 3 dosi a 0-1-6 mesi, a partire da 6 mesi dopo HSCT.
<b>Anti-pneumococco</b> : PCV (13 o 20): 3 dosi a distanza di 1 mese, a partire da 3 mesi dopo HSCT, più una eventuale 4° dose 6 mesi dopo l'ultima, solo in questi casi: <ul style="list-style-type: none"><li>- se GVHD cronica o se in corso terapia immunosoppressiva &gt;&gt; PCV;</li><li>- se precedentemente usato PCV13 &gt;&gt; PPV23.</li></ul> (Chi ha già ricevuto 3 dosi di PCV20 e non ha GVHD o terapia immunosoppressiva non deve fare altro).
<b>Anti-meningococco</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- MenB: 2 dosi, a distanza di almeno 2 mesi, a partire da 6 mesi dopo HSCT, seguite da una dose <i>booster</i>, 18 mesi dopo HSCT;</li><li>- MCV4: 2 dosi a distanza di almeno 8 settimane, a partire da 6-8 mesi dopo HSCT.</li></ul>
<b>HPV</b> : fino a 45 anni di età, indipendentemente dal sesso, in base a caratteristiche di rischio del soggetto (se MSM, non limiti di età): HPV-9, 3 dosi a 0-2-6 mesi, a partire da 6 mesi dopo HSCT*.
<b>Anti-zoster (RZV)</b> : 2 dosi a distanza di 1-2 mesi, a partire da 3 mesi dopo HSCT (ma proseguire profilassi con aciclovir, almeno fino ad un mese dopo seconda dose di RZV).
<b>Anti-Haemophilus</b> : 3 dosi ad intervallo di 1 mese, ad almeno 3 mesi da HSCT (se somministrato insieme a DTaP, si inizia a 6 mesi).
<b>COVID</b> : le principali linee guida (aggiornate al 2022) riportano 3 dosi seguite da eventuale <i>booster</i> dopo almeno 3 mesi dall'ultima; ACIP 2024 riporta una sola dose con prodotto aggiornato alla VOC prevalente.
VACCINI VIVI ATTENUATI
<b>MPR</b> : in pazienti con sierologia negativa per morbillo, ad almeno 24 mesi dal trapianto, se in assenza di GVHD ed in sospensione di terapia immunosoppressiva da almeno 12 mesi, con schema a 2 dosi.
<b>Varicella</b> : in pazienti con sierologia negativa per varicella, ad almeno 24 mesi dal trapianto in assenza di GVHD ed in sospensione di terapia immunosoppressiva da almeno 12 mesi, che non abbiano ricevuto Ig vena negli ultimi 8 mesi. Schema: 2 dosi ad intervallo di almeno 1 mese.

° I vaccini contenenti basse dosi di tossoide per la pertosse (2.5 – 8 mcg, designati come 'p') sono gli unici autorizzati nell'adulto perché a minor rischio di reazioni locali nella sede d'inoculo. Tuttavia, sono meno

<sup>y</sup> Per difto-tetano-pertosse ed IPV possono essere utilizzati prodotti combinati come POLIOBOOSTRIX® o TRIAXIS POLIO®, dove però il dosaggio di tossoide difterico e di antigeni pertussici è inferiore (dTap, non DTaP).

immunogeni, quando utilizzati per la vaccinazione primaria, e questo è rilevante nei soggetti trapiantati di midollo. Stesso discorso vale per i vaccini contenenti basse dosi di tossoide difterico (2 UI – designati con ‘d’ vs. vaccini contenenti almeno 30 UI di tossoide difterico, designati con ‘D’). Quindi in questi pazienti si utilizza *off label* (pur se in accordo con linee guida ufficiali) il vaccino infantile DTaP, invece del dTap.

Le linee guida britanniche<sup>47</sup> indicano inoltre la possibilità di somministrare 3 dosi di vaccino esavalente DTaP/IPV/Hib/HepB, a un mese di distanza fra loro. Vista la maggiore praticità, si suggerisce di valutarne l'utilizzo anche se oltre ad essere *off label*, contiene una dose inferiore di vaccino per HBV. L'utilizzo dei preparati esavalenti (o comunque combinati), consente di vaccinare facilmente per poliomielite, che diversamente richiede una vaccinazione ad hoc (Imovax polio®).

\* La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento.

Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti “... in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori...” – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D).

## **SCHEDULA CONSIGLIATA:**

	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>(Vaccino 3)</b>
In qualsiasi momento, purché in periodo di campagna stagionale			Antinfluenzale (inattivato)
Tempo 0 (3 mesi dopo HSCT)	PCV (1)	Hib (1)	COVID
+ 1 mese da T0	PCV (2)	Hib (2)	
+ 2 mesi da T0	PCV (3)	Hib (3)	
+ 3 mesi da T0 (6 mesi dopo HSCT)	MCV4 (1)	MenB (1)	
+ 4 mesi da T0	RZV (1)	MenB (2)	
+ 5 mesi da T0	HBV (1)	DTaP (1)	(Oppure “esavalente”-1)
+ 6 mesi da T0 (9 mesi dopo HSCT)	HBV (2)	DTaP (2)	(Oppure “esavalente”-2)
+ 7 mesi da T0 (12 mesi da HSCT)	RZV (2)	MCV4 (2)	
+ 8 mesi da T0	DTaP (3)  (PCV (4), ma solo se GVHD, oppure... ... PPV23, ma solo se non-GVHD e se non usato PCV20 in prime 3 dosi)	(HPV-1)	
+ 12 mesi da T0	HBV (3)	(HPV-2)	
> 24 mesi dopo HSCT (se indicato e non controindicato)	MPR (1)	Evitare vaccino coniugato MPRV. Valutare seconda dose di MPR e/o VAR, dopo 1 o 6 mesi dalla prima, in base a risposta/tolleranza ed a situazione immunitaria	
+ 1-6 mesi	VAR (1) (HPV-3)		



## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

45. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e200-e212. doi:10.1016/S1473-3099(18)30600-542. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(6):e200-e212. doi:10.1016/S1473-3099(18)30600-5
46. Reynolds G, Hall VG, Teh BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy post-hematopoietic cell transplant or CAR T-cell therapy. *Transpl Infect Dis*. 2023;25(S1):e14109. doi:10.1111/tid.14109
47. Miller P, Patel S, Skinner R, et al. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). *J Infect*. 2023;86(1):1-8. doi:10.1016/j.jinf.2022.11.005

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA**

- Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 2016;127(23):2824-2832. doi:10.1182/blood-2015-12-550475
- Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(2):593-609. doi:10.1016/j.idc.2019.02.007
- Piñana JL, Vázquez L, Martino R, et al. Spanish Society of Hematology and Hemotherapy expert consensus opinion for SARS-CoV-2 vaccination in onco-hematological patients. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):538-550. doi:10.1080/10428194.2021.1992619

# TERAPIA CON CAR-T

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- La terapia con CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cell*) è approvata in Italia per i pazienti con linfomi a grandi cellule B, linfomi mantellari, linfomi primitivi del mediastino refrattari e/o recidivati dopo due linee di terapia e per pazienti con leucemia linfatica acuta, in recidiva post trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche o dopo almeno due linee di chemioterapia. Inoltre è attualmente in via di approvazione per altri tumori ematologici (tra cui il mieloma multiplo) e solidi.
- In breve, le cellule T raccolte dal paziente vengono modificate geneticamente in modo da esprimere in superficie una proteina, denominata Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR): questo CAR è scelto appositamente nelle varie situazioni per rispondere ad un antigene *target* delle cellule tumorali in questione<sup>2</sup>. Dopo circa 4 settimane di espansione ex vivo, le cellule così modificate (CAR-T) vengono reinfuse al paziente, solitamente non prima di un ciclo di terapia linfodepletiva.
- Ad oggi, i principali prodotti in commercio sono diretti verso elementi neoplastici di derivazione B-lymfocitaria e tutti<sup>aa</sup> inducono (con entità differente) ipogammaglobulinemia e citopenia, fino – in alcuni casi - alla aplasia B-cellulare (dato che distruggono anche le cellule B non neoplastiche). Tale condizione è destinata a permanere a lungo, dato che la sopravvivenza delle CAR-T è di mesi o addirittura anni.
- Il danno sull'immunità umorale sembra essere maggiore in caso di CAR-T dirette verso BCMA, che è espresso anche sulle plasmacellule (CD19, invece non è molto espresso sulle plasmacellule e questo permette la sopravvivenza di una certa parte di immunità umorale, persistente al trattamento CAR-T).
- In questi pazienti, se IgG totali circolanti < 400 mg/dL, è opportuna l'immunoprofilassi passiva con somministrazione periodica di Ig policlonali da pool di donatori (400 mg/kg ogni 3-4 settimane): terapia che rende pleonastica la somministrazione di vaccini (se non, al limite, nei confronti di patogeni rari, per cui non sia verosimile che i donatori abbiano un livello adeguato di "memoria di gruppo").
- I dati di *real-life* sul rischio infettivo nei pazienti trattati con CAR-T sono molto limitati; in uno studio<sup>48</sup>, l'incidenza di infezioni dopo terapia con CD19 CAR-T-cell è risultata sovrapponibile a quella di altri regimi chemioterapici di salvataggio. In generale, le infezioni più frequenti sono quelle virali, anche se, nelle prime 8 settimane post-trattamento con CAR-T anti-BCMA, predominano quelle batteriche.
- Come è noto, COVID-19 ha un *outcome* peggiore nei pazienti ematologici rispetto alla popolazione generale, e questo vale anche per i pazienti trattati con CAR-T.
- Il *timing* ottimale per somministrare nuovi vaccini, le indicazioni a risomministrare vaccini già somministrati, e l'effetto dei diversi tipi di CAR-T sulla risposta ai vaccini, non sono ad oggi stati

---

<sup>2</sup>I *target* più comunemente utilizzati per le neoplasie a cellule B sono: CD19, CD20, CD22, CD23 e ROR1. Tra questi, i prodotti più utilizzati sono CAR-T che hanno come target CD19. Altri possibili *target* di prodotti commerciali già sviluppati sono:

- CD30, espresso su cellule tumorali di linfomi di Hodgkin
- CD33, su cellule leucemiche, in particolare nella leucemia mieloide acuta (AML)
- SLAMF, BCMA e CD138, *target* per il trattamento del mieloma multiplo (specialmente BCMA, *B cell maturation antigen*).

<sup>aa</sup> I prodotti attualmente approvati e in corso di approvazione sono: axicabtagene ciloleucel, brexucabtagene autoleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene maraleucel, ciltacabtagene autoleucel, Idecabtagene vicleucel.



definiti. Le seguenti raccomandazioni derivano quindi dai pochi dati disponibili sulla risposta immune dopo CAR-T anti-CD19, e per estrapolazione dalle linee guida vaccinali nei pazienti trattati con HSCT autologo. Dopo CAR-T non dirette su cellule B, la strategia da attuare, potrebbe essere differente ed andrà valutata caso per caso.

- In particolare, la strategia vaccinale deve tener conto del fatto che il paziente abbia già ricevuto o no un trapianto di midollo (HSCT): infatti, nel paziente già trattato con HSCT, il trattamento mielodepletivo pre-HSCT danneggia ulteriormente la memoria immunologica, compresa quella cellulo-mediata. Invece, in chi arrivi alla terapia CAR-T dopo una serie di cicli di chemioterapia, l'effetto delle CAR-T (dirette sul compartimento B-cellulare) non dovrebbe eliminare la memoria cellulo-mediata (diverso è il caso, se CAR-T non dirette su cellule B).
- L'altro fattore da considerare è lo stato vaccinale pre-CAR-T, se cioè il paziente abbia potuto completare o meno il programma vaccinale prima del trattamento cellulare (questo, evidentemente, è soprattutto rilevante nel caso dei pazienti trattati con HSCT, perché molto spesso non c'è stato tempo di ultimare le ri-vaccinazioni post-HSCT).

## RACCOMANDAZIONI

- Per tempistiche e controindicazioni di vaccini inattivi e vivi (rispettivamente), vedi TABELLA-4 (sottostante).
- I pazienti che sono arrivati alle CAR-T dopo un HSCT, devono rientrare anche nelle tempistiche di vaccinazione dei pazienti trapiantati di midollo.
- Per i vaccini inattivi, si considera di attendere almeno 6 mesi dopo il trattamento CAR-T, possibilmente dopo avere sospeso eventuale trattamento con IVIG da almeno 2 mesi.
- Sicuramente, come nei pazienti trattati con HSCT, la decisione di somministrare vaccini vivi deve essere attentamente ponderata e comunque non prima di 12 mesi dal trattamento CAR-T e 24 mesi dall'HSCT (*whichever comes last*). Secondo alcuni autori, è ragionevole dimostrare preliminarmente la capacità di risposta sierologica ad un vaccino inattivo e, solo dopo, eventualmente somministrare vaccini vivi.
- Non esistono criteri validati o *markers* immunologici, che consentano di decretare *a priori* la ripristinata capacità di risposta ai vaccini (immunricostruzione), in un paziente trattato con CAR-T, tuttavia si considera genericamente indicativo di una soddisfacente IMMUNORICOSTRUZIONE:
  - un livello di CD4+ circolanti > 200/mcL, associato ad...
  - ...un valore di CD19+ o CD20+ circolanti > 20/mcL.
  - Anche un valore detettabile di IgA circolanti (> 6 mg/dL), implicando la capacità di *switch* isotipico, indica la presenza di una risposta immunitaria umorale<sup>49</sup>.

Se questi criteri *a priori* di immunricostruzione sono soddisfatti e se i tempi (rispetto ai trattamenti ricevuti) sono coerenti con quanto indicato in TABELLA-4, è consigliabile in tutti i pazienti procedere ad una "VACCINAZIONE DI PROVA" con vaccini inattivi:

- si dosano i *markers* surrogati principali disponibili al *baseline* (almeno sierologia per: tetano, HAV ed HBsAb, se possibile anche Ab anti-*spike* di SARS-CoV-2),
- si somministrano i vaccini corrispondenti, più una dose di PCV (quindi: DTaP, HAV, HBV e PCV20)...

- ...e si ridosano i *markers* dopo 1-2 mesi dal vaccino, per verificare se titoli protettivi (vedi anche FIGURA-1).
- Se la “vaccinazione di prova” non dimostra alcuna risposta *a posteriori*, è inutile procedere con le vaccinazioni: va valutato se reintrodurre supplementazione di IgG policlonali ed i criteri di immunricostruzione vanno rivalutati dopo 6-12 mesi.
- Se invece la “vaccinazione di prova” dimostra una risposta umorale *a posteriori*, si distinguono due situazioni radicalmente diverse:
  - A. PAZIENTI MAI TRATTATI CON HSCT, oppure...  
GIA’ TRATTATI CON HSCT E GIA’ COMPLETAMENTE RIVACCINATI (prima di CAR-T):  
>> nessuna nuova vaccinazione, ricontrollare titoli anticorpali dopo 6-12 mesi;
  - B. PAZIENTI GIA’ TRATTATI CON HSCT E NON RI-VACCINATI, oppure...  
RI-VACCINATI IN MODO INCOMPLETO dopo HSCT:  
>> riprendere il programma di vaccinazioni, nel punto in cui è stato interrotto.
- Se la “vaccinazione di prova” dimostra una risposta, ma non protettiva >> indicate dosi aggiuntive.

<b>TABELLA-4: controindicazioni alle vaccinazioni nei pazienti trattati con CAR-T*</b>
<b>VACCINI INATTIVATI†</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia con anti-CD20 o anti-CD19 nei precedenti 6 mesi</li> <li>• chemioterapia in corso‡</li> <li>• ≤ 6 mesi post-CAR-T</li> <li>• Ig nei due mesi precedenti</li> <li>• terapia immunosoppressiva che riduca la funzione T o B cellulare in atto o GVDH in trattamento.</li> </ul>
<b>VACCINI VIVI ATTENUATI e NON-VIVI ADIUVATI:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia con anti-CD20 o anti-CD19 nei 6 mesi precedenti</li> <li>• chemioterapia in corso‡</li> <li>• ≤ 1 anno post CAR-T</li> <li>• ≤ 2 anni post HCT autologo o allogenico</li> <li>• ≤ 1 anno dopo conclusione di terapia immunosoppressiva sistemica</li> <li>• ≤ 8 mesi dall’ultima dose di Ig</li> <li>• conta CD4+ ≤ 200 cell/mm<sup>3</sup></li> <li>• conta assoluta CD19+ o CD20+ B-cell ≤ 20 cell/mm<sup>3</sup></li> </ul>

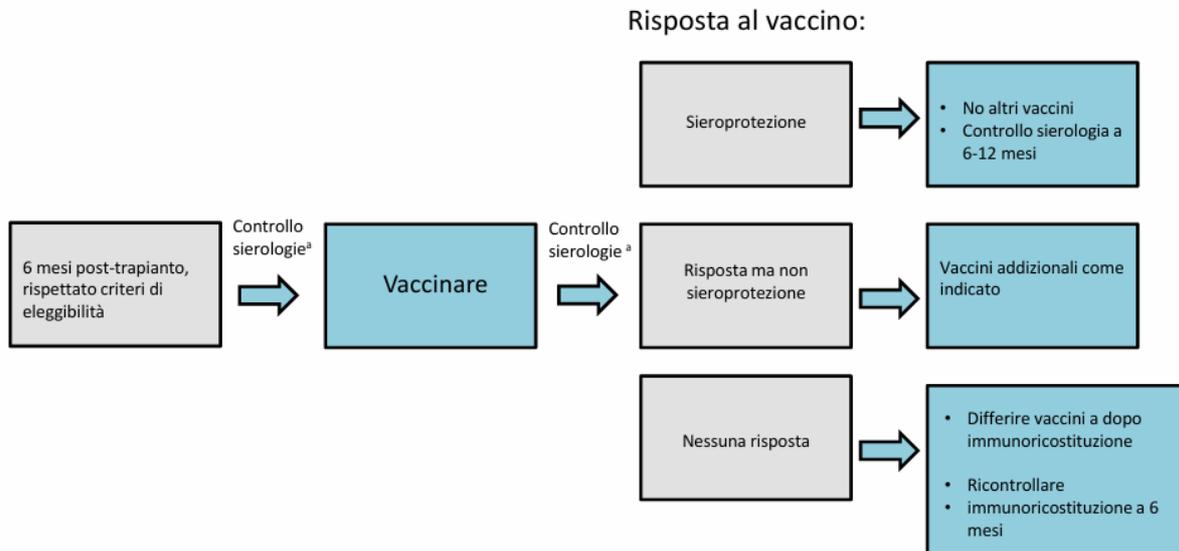
\*Pazienti con pregresso HCT devono corrispondere anche ai criteri per vaccinazioni post- HCT;

†non valide per vaccino antinfluenzale stagionale (inattivato);

‡Si potrebbero comunque effettuare vaccinazioni in pz che ricevono terapie con non sopprimano la risposta B e T- cellulare, come *checkpoint inhibitors*, agenti immunomodulanti (es. lenalidomide) o *tyrosine-kinase inhibitors*... [Tabella adattata da: J.A Hill and S.K. Seo<sup>50</sup>, 2020].



FIGURA-1: verifica della risposta ai vaccini, mediante vaccinazione di prova.



<sup>a</sup>Controllo di tetano-IgG, HAV-IgG e HBsAb.

(Figura adattata da J.A Hill and S.K. Seo<sup>50</sup>, 2020 e da Fred Hutchinson Cancer Research Center Standard Practice Manual<sup>49</sup>).

## VACCINAZIONI INDICATE

- Indipendentemente dalla storia di trattamento, ove possibile e se campagna stagionale in corso, è sempre indicato sottoporre i pazienti alla vaccinazione antinfluenzale inattivata: se è il caso, anche prima del trattamento CAR-T, a patto che almeno 2 settimane decorrano tra vaccino e terapia linfodepletiva.
- Secondo alcuni autori, la vaccinazione per COVID-19 andrebbe ripetuta con 3 dosi + 1 dose *booster*, a partire da 3 mesi post-CAR-T. Ovviamente questo varia a seconda della storia vaccinale pregressa, delle terapie pre-CAR-T e della eventuale disponibilità di mAb profilattici. Può essere utile un dosaggio degli anticorpi anti-*spike*.
- Per il resto, nel post-CAR-T si distinguono due fasi di vaccinazione:
  - una FASE INIZIALE (primi 18 mesi: vaccini inattivi e diretti verso infezioni più comuni)...
  - ...ed una FASE SUCCESSIVA (dopo 18 mesi da CAR-T: vaccini verso infezioni meno comuni e/o vaccini vivi).
- Non ha evidentemente senso passare alla “fase successiva”, in assenza di documentata risposta sierologica ai vaccini della “fase iniziale”.

<b>Indipendentemente da data di CAR-T:</b> <b>Antinfluenzale</b> (vaccino inattivato, in periodo epidemico).
<b>COVID:</b> almeno 1 <i>booster</i> , tra 3 e 6 mesi dopo CAR-T
<b>Fase iniziale (dopo 6 mesi da CAR-T): infezioni più frequenti, solo vaccini inattivi</b>
<b>DTaP:</b> 3 dosi totali a distanza di 2 e 4 mesi <b>IPV:</b> 3 dosi a distanza di 2 e 4 mesi <b>HBV:</b> 3 dosi a 2 e 4 mesi <b>Hib:</b> 3 dosi, separate di almeno 1 mese a partire da 1 anno dopo CAR-T <b>PCV20:</b> 3 dosi a distanza di 2 mesi, a partire da 6 mesi dopo CAR-T <b>HAV:</b> 2 dosi a distanza di almeno 2 mesi a partire da 6 mesi dopo CAR-T
<b>Fase successiva (12-18 mesi da CAR-T): infezioni meno frequenti, anche vaccini vivi</b>
<b>MenB:</b> 2 dosi, a distanza di almeno 2 mesi (se MenB = fHBp, anche terza dose a 6 mesi) <b>MCV4:</b> 2 dosi a distanza di 2 mesi <b>HPV</b> (fino a 45 anni di età, indipendentemente dal sesso, in base a caratteristiche di rischio del soggetto*): 3 dosi a 0-2-6 mesi <b>Anti-zoster (RZV):</b> 2 dosi a distanza di 1-2 mesi <sup>‡</sup>

<sup>‡</sup>La riattivazione di VZV non è affatto infrequente in questi soggetti, ma la vaccinazione può essere effettuata in una fase successiva rispetto a CAR-T, considerando che prima i pazienti sono solitamente in profilassi antivirale.

\*La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento.

Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti "... in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori..." – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D).

## SCHEDULA CONSIGLIATA

### FASE INIZIALE

Vaccino	> 3 mesi	6 m.	VACCINAZIONE DI PROVA	8 m.	> 8 m.	> 10 m.	> 12 m.	> 18 m.	
PCV		Controllo titoli Ab	X	Controllo titoli Ab	E	E		Controllo titoli Ab	
DTaP/IPV/ Hib			X		E	E			
HAV			X				E		
HBV			X		E	E	E		
COVID	X		E						

X = sempre – E = solo se titoli anticorpali non protettivi

Tabella adattata dalle Istruzioni Operative del Fred Hutchinson Cancer Center<sup>49</sup> (consultate *online* il 24/10/24).



FASE SUCCESSIVA

<b>Vaccino</b>	<b>&gt; 18 m.</b>	<b>&gt; 20 m.</b>	<b>&gt; 24 m.</b>	<b>&gt; 26 m.</b>
MCV4	MCV4	MCV4		
Men B			Men B	Men B
HPV	HPV	HPV	HPV	
MPR: solo se morbillo IgG neg	MPR			
VAR: solo se VZV IgG neg	VZV	VZV		
RZV: solo se VZV IgG pos	RZV	RZV		

Tabella adattata dalle Istruzioni Operative del Fred Hutchinson Cancer Center<sup>49</sup> (consultate *online* il 24/10/24).

**BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

48. Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor–modified T-cell immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):121-130. doi:10.1182/blood-2017-07-793760

49. Fred Hutchinson cancer center - Standard Practice Committee. Vaccination after B-cell-targeted CAR-T cell therapy for adult and pediatric immune effector Cell (IEC) patients.  
[https://www.fredhutch.org/content/dam/www/research/patient-treatment-and-support/ltfu/imtx\\_immunotherapy\\_vaccination\\_b\\_cell\\_targeted.pdf](https://www.fredhutch.org/content/dam/www/research/patient-treatment-and-support/ltfu/imtx_immunotherapy_vaccination_b_cell_targeted.pdf)

50. Hill JA, Seo SK. How I prevent infections in patients receiving CD19-targeted chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Blood*. 2020;136(8):925-935. doi:10.1182/blood.2019004000

BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA (vedi anche sezioni su TRAPIANTO DI MIDOLLO e PATOLOGIE EMATOLOGICHE)

Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(6):359-371. doi:10.1038/s41571-023-00754-1

Gea-Banacloche JC. Infectious complications of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies. *Semin Hematol*. 2023;60(1):52-58. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.02.003

Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(4):305-320. doi:10.1080/17474086.2022.2063833

## CONTESTO

- Le vaccinazioni costituiscono un'importante componente della presa in carico dei soggetti con HIV, per contrastare la disfunzione immunitaria che, in qualche misura, si associa all'infezione, nonostante una HAART efficace. Vanno poi considerati eventuali fattori di rischio comportamentali/sociali (promiscuità sessuale, tossicodipendenza, emarginazione sociale) o clinici (età anziana, epatopatia), per i quali esistono indicazioni vaccinali aggiuntive.
- Idealmente, le vaccinazioni andrebbero effettuate una volta che HIV-RNA sia stabilmente soppresso (inferiore a 50 cp/mL), grazie ad una HAART efficace, meglio ancora se i CD4 sono stabilmente al di sopra di 200/mm<sup>3</sup> (e/o 15%)<sup>51</sup>.
- Vanno evitati i vaccini vivi nei soggetti con CD4 < 200/mm<sup>3</sup>: questo si riferisce in particolare a MPR, VAR e – nei soggetti viaggiatori – ad anti-tifica orale, dengue, febbre gialla, colera. Non si applica invece alla vaccinazione per vaiolo/monkeypox, che – pur essendo a virus vivo – non è in grado di replicare e non presenta rischi.
- È sempre opportuno eseguire una valutazione vaccinale “basale” (con sierologie per HAV, HBV, varicella, morbillo/parotite/rosolia).
- I pazienti che, nonostante la soppressione di HIV-RNA, restino indefinitamente con CD4 < 200/mm<sup>3</sup> (“immunological non responders”), vanno comunque vaccinati (non possono però ricevere vaccini vivi).
- Nei pazienti vaccinati con CD4 < 200/mm<sup>3</sup> o con HIV-RNA non soppresso, è sempre indicato eseguire una verifica dell'efficacia sierologica delle vaccinazioni effettuate, dopo circa un mese dall'ultima dose (in particolare dopo vaccinazioni per HAV, HBV).
- Le più recenti linee guida italiane HIV<sup>52</sup> consigliano la vaccinazione per *Haemophilus* e meningococchi in tutti i soggetti HIV: questo non trova corrispondenza nelle linee guida ACIP 2024<sup>bb</sup>, né nelle linee guida BHIVA 2015<sup>cc</sup>, né ancora nelle linee guida EACS<sup>dd</sup>.
- È pur sempre ragionevole vaccinare per meningococco i soggetti HIV con elevata promiscuità sessuale (anche in considerazione della possibilità di prevenzione della gonorrea da parte di 4CMenB, per la quale esistono evidenze indirette contrastanti<sup>54,55</sup>, che si spera saranno chiarite dall'esito di due *trials* randomizzati e controllati, attualmente in corso: NCT04415424 e NCT04350138: vedi anche sezione su infezioni sessualmente trasmesse).
- Le linee guida EACS<sup>51</sup> e quelle americane<sup>56</sup> consigliano la ripetizione ogni 5 anni della vaccinazione quadrivalente anti-meningococco, nei soggetti per i quali è indicata; questo non è consigliato dalle linee guida SIMIT 2017<sup>52</sup> o da quelle BHIVA 2015<sup>53</sup>.
- L'efficacia della vaccinazione per HBV è minore nei pazienti HIV-positivi (30-75%, a seconda delle casistiche, positivamente influenzata da un buon livello di CD4+, dalla somministrazione di un maggior numero di dosi, dal dosaggio alto di vaccino e dalla cosomministrazione con vaccino per HAV<sup>57</sup>). In caso di non risposta (anti-HBsAb < 10 mUI/mL), va considerata la ripetizione della vaccinazione: un secondo ciclo completo di vaccinazione risulta efficace nel 30% dei non responders.

---

<sup>bb</sup> ACIP 2024 raccomanda unicamente MCV-4, con aggiunta di MenB se MSM

<sup>cc</sup> BHIVA<sup>54</sup> le raccomanda solo in caso di fattori di rischio aggiuntivi, quali asplenia, viaggi internazionali, promiscuità sessuale, lavoro a contatto con bambini

<sup>dd</sup> EACS<sup>52</sup> le indica solo in presenza degli stessi fattori di rischio indicati da BHIVA



Nel paziente comunque *non-responder*, andrà considerato l'utilizzo di HAART contenente TDF o TAF, a titolo di "PrEP" per HBV.

Non vi è consenso sulla gestione dei casi di HBcAb-positività isolata, con HBV-DNA negativo: le linee guida SIMIT 2017<sup>52</sup> propongono di somministrare una dose di vaccino, controllare il titolo HBsAb due settimane dopo e se HBsAg < 10 IU/L, completare il ciclo vaccinale.

- Alcuni autori suggeriscono di utilizzare nei soggetti HIV i preparati di vaccino antinfluenzale adiuvati od a dose aumentata, ma le linee guida italiane ed europee non esprimono raccomandazioni in merito.
- La malattia pneumococcica nei soggetti con HIV è più frequente e severa, pertanto la vaccinazione è sempre raccomandata<sup>58</sup>.
- I soggetti HIV-positivi con bassa conta di CD4 e con carica virale non soppressa potrebbero essere a maggior rischio di acquisire l'infezione da SARS-CoV-2 e/o di progressione ad infezione severa<sup>51</sup>. Tutti i soggetti HIV-positivi dovrebbero essere vaccinati secondo le linee guida vigenti a livello nazionale, ma i soggetti con CD4 < 200/mm<sup>3</sup> e carica virale positiva dovrebbero in particolar modo essere considerati per dosi *booster*.
- La normativa italiana (PNPV2325) permette di offrire gratuitamente la vaccinazione HPV a tutti i soggetti HIV-positivi, indipendentemente da età e da presenza o meno di pregressa infezione. Nell'ottica di una razionalizzazione delle risorse e del "carico vaccinale", andrà data priorità ai soggetti tra i 9 e 45 anni (indicazioni EACS) ed a chi è stato trattato per displasia (anale o cervicale) di alto grado (AIN2 e/o CIN2 e oltre), come prevenzione delle recidive<sup>51</sup>.
- Per quanto riguarda la vaccinazione anti-HMPX, dovrebbe essere offerta a tutte le persone HIV-positive ad elevato rischio di esposizione. In caso di carenza di vaccino, va data priorità ai soggetti con CD4 < 200/mm<sup>3</sup>, perché a maggior rischio di forme severe o disseminate<sup>51</sup>.

## VACCINAZIONI INDICATE

<b><u>Anti-pneumococcica</u></b>
<b><u>Anti-zoster (RZV)</u></b>
<b><u>Anti-meningococcica</u></b> MCV4: 1 o 2 dosi (seconda dose dopo 4-8 sett) MenB: 2 o 3 dosi (schedula differente, a seconda che si utilizzi 4CMenB o MenB-fHbp)
<b><u>Antinfluenzale</u></b>
<b><u>COVID:</u></b> secondo indicazioni ministeriali (di solito con vaccino antinfluenzale)
<b><u>HPV:</u></b> in particolare, nei soggetti tra 18 e 45 anni oppure se AIN2 e/o CIN2 e oltre
<b><u>Anti-Haemophilus:</u></b> se mai vaccinato, Hib 1 dose (non indicata da tutti)
<b><u>dTap:</u></b> richiamo come per popolazione generale
<b><u>HBV:</u></b> se non immune
<b><u>HAV:</u></b> se non immune
<b><u>HMPX:</u></b> se ad elevato rischio di trasmissione
<b><u>MPR:</u></b> se non immune
<b><u>Varicella:</u></b> se non immune

## SCHEDULA CONSIGLIATA

Alla luce delle raccomandazioni sopra fornite, sarà opportuno organizzare il calendario vaccinale in base al profilo di rischio di ciascun paziente: ad esempio, per un paziente giovane, con un buon livello di CD4+ e sessualmente attivo andrà data la priorità alle vaccinazioni per virus epatitici ed HPV; per un paziente più anziano, andrà data la priorità alla vaccinazione anti-pneumococcica ed anti-zoster.

Esempio di schedula consigliata per paziente con indicazione a ricevere anti-pneumococco, anti-MCV4, anti-HBV, anti HAV e anti HPV:

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	HAV (1) + HPV (1) + HBV (1)
T1 mese	HBV (2) + PCV20 (+ MCV4)
T2 mesi	HBV (3) + HPV (2)
T6 mesi	HAV (2) + HBV (4) + HPV (3)



## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

51. EACS Guidelines v.12. Published online October 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
52. SIMIT (HIV/AIDS ITALIAN EXPERT PANEL). Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf)
53. BHIVA guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. <https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines>
54. Raccagni AR, Galli L, Spagnuolo V, et al. Meningococcus B Vaccination Effectiveness against Neisseria gonorrhoeae Infection in People Living with HIV: a Case-control Study. *Sex Transm Dis*. Published online January 13, 2023. doi:10.1097/OLQ.0000000000001771
55. Molina JM, Bercot B, Assoumou L, et al. Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1093-1104. doi:10.1016/S1473-3099(24)00236-6
56. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Published online October 8, 2024. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-oi/guidelines-adult-adolescent-oi.pdf>
57. Tian Y, Hua W, Wu Y, et al. Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccine Among People Living With HIV: A Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:745541. doi:10.3389/fimmu.2021.745541
58. Sadlier C, O'Connell S, Kelleher M, Bergin C. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-positive individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2019;30(5):472-478. doi:10.1177/0956462418817034

# PAZIENTI CON TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO (GIÀ TRAPIANTATI o DA INSERIRE IN LISTA)

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- Gli interventi vaccinali sono parte essenziale dell'inquadramento multidisciplinare nel trapianto di organo solido, anche se i candidati a trapianto, spesso hanno già indicazione a determinate vaccinazioni per via dell'insufficienza d'organo di base (vedi anche sezioni su: [epatopatia](#), [nefropatia](#), [pneumopatia](#), [cardiopatia avanzata](#)).
- L'orientamento generale è quello di offrire ai candidati a SOT un'offerta di vaccinazioni più ampia possibile, anche laddove il rischio di contrarre alcune malattie prevenibili sia, tutto sommato, basso (es. per meningiti epidemiche, HAV...): questo ha a che fare con l'enorme impegno in termini di risorse individuali e collettive, che ogni intervento di SOT comporta, nell'intenzione di minimizzare ogni complicazione, per quanto improbabile.
- È cruciale che la valutazione vaccinale avvenga precocemente, al momento della valutazione per inserimento in lista, in modo da:
  - stabilire le vaccinazioni eseguite/da eseguire, anche in base ai rischi specifici individuali (vedi [sezione dedicata](#));
  - avere il tempo per effettuare tutte le vaccinazioni, dando priorità a quelle più protettive, anche in relazione al grado di urgenza del trapianto, ed – in generale - privilegiando ai vaccini vivi (dato che il pre-trapianto potrebbe essere l'ultima occasione di vaccinare il paziente con MPR e/o VAR<sup>ee</sup>);
  - proporre eventuali vaccinazioni ai conviventi più stretti, nell'ottica di proteggere il paziente trapiantando/trapiantato (vedi sezione dedicata).
- L'introduzione del trattamento immunosoppressivo anti-rigetto è uno spartiacque, dal punto di vista vaccinale: nella fase post, infatti, il rischio di infezioni prevenibili è nettamente aumentato, mentre la risposta ai vaccini è genericamente ridotta.
- In generale, è controindicato e rischioso effettuare vaccinazioni con virus vivi attenuati nella fase post-trapianto<sup>ff</sup> ed aver ricevuto una dose di vaccino a virus vivo comporta una momentanea sospensione della lista di trapianto, per un periodo che va da 4 a 6 settimane, dopo la vaccinazione (ovvero per il tempo necessario affinché il virus vaccinale sia eliminato dall'organismo).
- Nel post-trapianto, poi, si distingue una fase *precoce* (solitamente corrispondente alla fase di maggiore immunodepressione) ed una fase di "*immunosoppressione di mantenimento*"

---

<sup>ee</sup> Non ci sono dati sulla protezione offerta da RZV nei confronti del virus della varicella (vedi sezione su [vaccino RZV](#))

<sup>ff</sup> Questo in realtà non è un dogma incontrovertibile ed alcuni autori - vedi Feldman<sup>60</sup>, 2023 - propongono che le vaccinazioni con virus vivi siano prese in considerazione:

- se il beneficio atteso supera il rischio
- ad almeno un anno di distanza da un trapianto di fegato o rene e ad almeno 2 mesi da un episodio di rigetto acuto
- in pazienti che possano essere strettamente monitorati
- ... e che soddisfino contemporaneamente sia determinati criteri di "minima immunosoppressione" (terapia steroidea con < 20 mg/dì di prednisone-equivalente e/o livello di tacrolimus < 8 ng/mL e/o livello di ciclosporina < 100 ng/mL), che di "minima immunocompetenza" (CD4+ circolanti > 500, livelli normali di IgG totali, dimostrata risposta sierologica a vaccini inattivi).

In ogni caso, per i rari e selezionati casi di vaccinazioni con virus vivi nel paziente già sottoposto a SOT, è comunque assolutamente sconsigliato l'utilizzo del vaccino combinato MPRV.



(solitamente da 3 a 12 mesi dal trapianto, a meno di condizioni particolari): la fase precoce costituisce un momento di particolare rischio infettivo e di efficacia vaccinale ancora minore.

- Per quanto riguarda i vaccini inattivi:
  - è sempre meglio somministrarli prima del trapianto (anche se, in questo caso, non vi è alcun rischio nel post-trapianto);
  - è preferibile somministrarli nella fase di mantenimento;
  - vanno rinviati se necessità di aumentare l'immunosoppressione, per episodi di rigetto (fino ad una distanza congrua dal trattamento antirigetto);
  - in caso di vaccinazioni in più dosi, è consigliabile somministrare almeno la prima nel pre-trapianto (la risposta immunitaria anamnesticca è meno danneggiata dalla immunosoppressione, rispetto alla risposta ai neo-antigeni).
- L'unica vaccinazione che viene sempre consigliata, indipendentemente dal momento (pre-/post-trapianto) è la vaccinazione stagionale anti-influenzale, a cui si potrebbe affiancare il richiamo stagionale della vaccinazione anti-COVID<sup>88</sup> (le disposizioni però cambiano di anno in anno).
- In generale, è sempre indicato (come per tutti i casi di vaccinazione negli immunodepressi) verificare l'efficacia delle vaccinazioni effettuate, mediante dosaggio dei markers surrogati (quando disponibili), dopo almeno 4 settimane dall'ultima dose.
- Le vaccinazioni con virus inattivi non hanno mai mostrato di predisporre al rigetto dell'organo trapiantato.
- Non consideriamo in questa sezione le vaccinazioni offerte al viaggiatore internazionale: per esse valgono comunque le stesse considerazioni, in particolare la generica controindicazione alla vaccinazione con vaccini vivi attenuati.

## **VACCINAZIONI INDICATE**

**dTap:** richiamo, se non già ricevuto nei 5 anni precedenti.

**MPR:** se non immuni: due dosi a distanza di 4/8 settimane, concludendo la vaccinazione 4 settimane prima del trapianto.

**Varicella:** se non immuni, due dosi a distanza di 4/8 settimane, concludendo la vaccinazione 4 settimane prima del trapianto.

**Antinfluenzale** (vaccino inattivato, IIV): ogni anno, all'inizio della stagione influenzale.

**Anti-pneumococcica:** PCV20 una dose, meglio se almeno 2 settimane prima del trapianto.

**Anti-zoster (RZV):** due dosi, a distanza di 4-8 settimane.

<sup>88</sup> Nei soggetti da poco trapiantati e nei pazienti con trapianti di polmone, a qualsiasi distanza dal trapianto, è indicato - se disponibile contro le VOC circolanti - il trattamento pre-esposizione con mAb anti-COVID-19. La somministrazione di mAb anti-COVID è soggetta a specifiche direttive da parte di AIFA. Non deve essere vaccinato per COVID, chi abbia ricevuto una dose di mAb anti-COVID negli ultimi 3 mesi.

<b>HBV:</b> se non immune, due o tre dosi, a seconda del prodotto, di cui almeno una prima del trapianto, se c'è tempo (eventuale secondo ciclo, se <i>non-responder</i> ).
<b>HAV:</b> due dosi, a distanza di 6-12 mesi.
<b>Anti-meningococcica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– MCV4: due dosi, a distanza di almeno 8 settimane, in pazienti candidati a SOT;</li> <li>– MenB: due o tre dosi, a seconda del prodotto, preferibilmente prima del SOT.</li> </ul>
<b>HPV:</b> tre dosi (0, 4/8, 24 settimane), di cui almeno una prima del trapianto in soggetti di età compresa tra 9-45 anni*.
<b>Anti-Haemophilus:</b> una dose.
<b>COVID</b> (vaccini a mRNA): come da indicazioni ministeriali.

\*La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento. Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti "... *in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori...*" – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D).

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>
Tempo 0 (SOLO pre trapianto)	MPR (1)	VAR (1)
Tempo 1 mese (SOLO pre trapianto)	MPR (2)	VAR (2)
Tempo 2 mesi	PCV	dTap(-IPV)
Tempo 3 mesi	HBV (1)	HAV (1)
Tempo 4 mesi	HBV (2)	MCV4 (1)
Tempo 5 mesi	RZV (1)	
Tempo 6 mesi	MenB (1)	Hib
Tempo 7 mesi	RZV (2)	
Tempo 8 mesi	HPV (1)	
Tempo 9 mesi	HBV (3)	HAV (2)
Tempo 10 mesi	HPV (2)	
Tempo 11 mesi	MenB (2)	MCV4 (2)
Tempo 14 mesi	HPV (3)	
+ antiinfluenzale inattivato stagionale (secondo periodo epidemico)		
+ COVID (secondo indicazioni ministeriali)		



## **QUESTIONI APERTE**

- Possibilità di utilizzo di RZV per immunizzazione verso varicella in SOT?
- Utilizzo di dosi aggiuntive di PCV o altri vaccini in pz immunosoppressi?
- Utilità di prima dose pre-trapianto (vaccini inattivi), vs. somministrazione di tutte le dosi post-SOT?

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

59. Feldman AG, Beaty BL, Ferrolino JA, et al. Safety and Immunogenicity of Live Viral Vaccines in a Multicenter Cohort of Pediatric Transplant Recipients. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2337602  
doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.37602

### BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA

Andreoni M, Sticchi L, Nozza S, et al. Recommendations of the Italian society for infectious and tropical diseases (SIMIT) for adult vaccinations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17(11):4265-4282.  
doi:10.1080/21645515.2021.1971473

Bansal SB, Ramasubramanian V, Prasad N, et al. South Asian Transplant Infectious Disease Guidelines for Solid Organ Transplant Candidates, Recipients, and Donors. *Transplantation*. 2023;107(9):1910-1934.  
doi:10.1097/TP.0000000000004521

Boey L, Curinckx A, Roelants M, et al. Immunogenicity and Safety of the 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients and Adults Infected With Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(3):e661-e671. doi:10.1093/cid/ciaa1897

Buchan CA, Kotton CN, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Travel medicine, transplant tourism, and the solid organ transplant recipient Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13529. doi:10.1111/ctr.13529

Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the Management of Allograft Recipients Following the Detection of Hepatitis B Virus in the Prospective Organ Donor. *American Journal of Transplantation*. 2001;1(2):185-191.  
doi:10.1034/j.1600-6143.2001.10214.x

Cordero E, Manuel O. Influenza vaccination in solid-organ transplant recipients. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2012;17(6):601-608. doi:10.1097/MOT.0b013e3283592622

Fix OK, Blumberg EA, Chang K, et al. American Association for the Study of Liver Diseases Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent Coronavirus Disease 2019 Infection in Patients With Liver Disease. *Hepatology*. 2021;74(2):1049-1064. doi:10.1002/hep.31751

Gunawansa N, Rathore R, Sharma A, Halawa A. Vaccination practices in End Stage Renal Failure and Renal Transplantation; Review of current guidelines and recommendations. *WJT*. 2018;8(3):68-74. doi:10.5500/wjt.v8.i3.68

Harboe ZB, Modin D, Gustafsson F, et al. Effect of influenza vaccination in solid organ transplant recipients: A nationwide population-based cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2022;22(10):2409-2417.  
doi:10.1111/ajt.17055

Hirzel C, Lhuillier AG, Ferreira VH, et al. Safety and immunogenicity of adjuvanted recombinant subunit herpes zoster vaccine in lung transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(6):2246-2253. doi:10.1111/ajt.16534

Huzly D, Neifer S, Reinke P, et al. ROUTINE IMMUNIZATIONS IN ADULT RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS, *Transplantation*. 1997;63(6):839-845. doi:10.1097/00007890-199703270-00008

Peghin M, Graziano E, Grossi PA. SARS-CoV-2 Vaccination in Solid-Organ Transplant Recipients. *{i}{Vaccines}*. 2022;10(9):1430. doi:10.3390/vaccines10091430

Piroth L, Launay O, Mialhes P, Carrat F, Rey D. Patients With Isolated Hepatitis B Core Antibody: Has the Time Come to Vaccinate? *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(2):317-318. doi:10.1093/cid/cix822

Stark K, Gantner M, Neuhaus R, et al. Immunogenicity and Safety of Hepatitis A Vaccine in Liver and Renal Transplant Recipients. *J INFECT DIS*. 1999;180(6):2014-2017. doi:10.1086/315125

Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: a Phase III, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. Published online March 7, 2019. doi:10.1093/cid/ciz177



## PAZIENTE AFFETTO DA PATOLOGIA AUTOIMMUNE O AUTOINFIAMMATORIA (AIIRD)

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- Con AIIRD (*autoimmune and inflammatory rheumatic diseases*, AIIRD) si intende l'insieme di<sup>60</sup>:
  - Artriti infiammatorie: artrite reumatoide (AR), artrite idiopatica giovanile (AIG), artrite psoriasica (PsA), spondiloartriti (SpA)
  - Malattie del connettivo: Lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome di Sjogren (SjS), sindrome da anticorpi antifosfolipidi (ApS), sclerosi sistemica (SSc), malattia mista del tessuto connettivo (MCTD)
  - Miositi infiammatorie: polimiosite (PM), dermatomiosite (DM), sindrome da anticorpi antisintetasi (aSS)
  - Polimialgia reumatica
  - Vasculiti dei grossi vasi: arterite di Horton, artrite di Takayasu
  - Panarterite nodosa
  - Vasculiti ANCA-associate (AAV): poliangerite microscopica (MPA), granulomatosi con poliangerite (GPA), granulomatosi eosinofila con poliangerite (EGPA)
  - Malattia di Goodpasture
  - Malattia di Behçet
  - Crioglobulinemia
  - Policondrite ricorrente
  - Malattie autoinfiammatorie: malattia di Still dell'adulto, sindromi febbrili periodiche e febbre mediterranea familiare
- I pazienti con AIIRD presentano già un aumento generico del rischio per la patologia di base, che comporta una disregolazione del sistema immunitario; a questo contribuiscono l'età, eventuali comorbidità e, soprattutto, la terapia immunosoppressiva con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).<sup>hh</sup>
- I principali farmaci antinfiammatori utilizzati più spesso in queste condizioni (anche detti DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) si suddividono in:
  - convenzionali (csDMARD: steroidi, methotrexate (MTX), sulfasalazina, leflunomide, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato, azatioprina);
  - biologici (bDMARD);
  - target sintetici (tsDMARD).

I principali dDMARD e tsDMARD sono riportati in TABELLA-5.

---

<sup>hh</sup> Nelle casistiche *real life*, il rischio infettivo in corso di farmaci biologici tende a concentrarsi nei primi 6-12 mesi dall'introduzione del farmaco: questa riduzione dell'incidenza di infezioni, man mano che il trattamento prosegue, è stata definita *healthy drug survivor effect* ed è spiegabile col fatto che nei primi mesi di trattamento la malattia è più attiva (il che probabilmente comporta già di per se stesso un aumento del rischio infettivo) e che più spesso vi è una concomitante terapia steroidea

TABELLA-5: principali DMARD e loro caratteristiche.

Meccanismo	Principi attivi	Nomi Commerciali	Cadenza dose mantenimento
Anti-TNF-alfa	Infliximab	Remicade <sup>®</sup> , Inflectra <sup>®</sup> , Flixabi <sup>®</sup> , Remsima <sup>®</sup> , Zessly <sup>®</sup>	8 settimane
	Certolizumab pegol	Cimzia <sup>®</sup>	2-4 settimane
	Etanercept	Enbrel <sup>®</sup> , Erelzi <sup>®</sup> , Benepali <sup>®</sup>	Settimanale
	Golimumab Adalimumab	Simponi <sup>®</sup> Humira <sup>®</sup> , Amgevita <sup>®</sup> , Imraldi <sup>®</sup> , Hyrimoz <sup>®</sup> , Idacio <sup>®</sup> , Yuflyma <sup>®</sup>	4 settimane 2 settimane
Anti-IL-6 anti-IL-6-R	Tocilizumab	RoActemra <sup>®</sup> , Tyenne <sup>®</sup>	Settimanale (sottocute) oppure mensile (EV)
	Sarilumab	Kevzara <sup>®</sup>	
Anti-IL-1	Anakinra	Kineret <sup>®</sup>	Quotidiana
	Rilonacept	Arcalyst <sup>®</sup>	Settimanale
	Canakinumab	Ilaris <sup>®</sup>	8 settimane
Anti-CD20	Rituximab	Mabthera <sup>®</sup> , Rixathon <sup>®</sup> , Ruxience <sup>®</sup> , Truxima <sup>®</sup>	24 settimane
Anti-CTLA4	Abatacept	Orencia <sup>®</sup>	Settimanale (sottocute) oppure mensile (EV)
Anti-IL-12/23	Ustekinumab	Stelara <sup>®</sup>	12 settimane
Anti-IL-17	Secukinumab	Cosentyx <sup>®</sup>	4 settimane
	Ixekizumab	Taltz <sup>®</sup>	4 settimane
	Brodalumab	Kyntheum <sup>®</sup>	2 settimane
JAK inibitori	Tofacitinib	Xeljanz <sup>®</sup>	biquotidiana
	Baricitinib	Olumiant <sup>®</sup>	quotidiana
	Upadacitinib	Rinvoq <sup>®</sup>	quotidiana
	Filgotinib	Jyseleca <sup>®</sup>	quotidiana
Anti-PDE4	Apremilast	Otezla <sup>®</sup>	Biquotidiana
Anti-IFN-1-R	Anifrolumab	Saphnelo <sup>®</sup>	4 settimane
Anti-BAFF/BLyS	Belimumab	Benlysta <sup>®</sup>	Settimanale (sottocute) oppure mensile (EV)

- L'aumentato rischio infettivo si accompagna ad una ridotta risposta alle vaccinazioni: entrambe le cose dipendono dal "livello di immunodepressione", ma con meccanismi (e tempi) differenti: è per questo che ha senso tentare di compensare il rischio infettivo attraverso le vaccinazioni.
- Anche se sono stati proposti alcuni strumenti predittivi del rischio infettivo<sup>ii</sup>, non esistono *markers* immunitari universalmente validati, per misurare il livello di immunodepressione o predire la risposta ai vaccini nei pazienti in terapia con DMARD
- Esistono poi rischi infettivi specifici, legati al contesto epidemiologico individuale, a precedenti vaccinazioni e/o a precedenti infezioni.

<sup>ii</sup> RABBIT SCORE: Rabbit Infection Risk Score | RheumCalc – MDBA score<sup>62</sup> – test in vitro ImmuKnow<sup>®</sup>



## RACCOMANDAZIONI

- È fondamentale sottoporre ogni paziente ad una valutazione accurata del rischio infettivo (generico e specifico) e della necessità di vaccinazioni. Questo deve avvenire:
  - alla valutazione specialistica iniziale...
  - ... e poi periodicamente, con cadenza almeno annuale (ed in particolare in occasione dei cambi di terapia).

La conseguente proposta vaccinale dello specialista deve essere illustrata al paziente e condivisa con lui e con il suo medico curante.

- Le vaccinazioni in pazienti con AIIRD devono essere preferibilmente eseguite in una fase di remissione di malattie (o quantomeno in fase di stabilità). In ogni caso è preferibile completare l'offerta vaccinale prima della somministrazione di farmaci di elevata potenza immunosoppressiva, per questo molti autori suggeriscono di somministrare le vaccinazioni appena possibile, già alla presa in carico. In ogni caso, il trattamento della AIIRD non deve essere rinviato per permettere di eseguire vaccinazioni, a meno che questa scelta non derivi da un'attenta analisi rischio-beneficio.
- Quando il tempo a disposizione è limitato, è necessario stabilire una priorità, tra i diversi vaccini raccomandati, in base al beneficio relativo atteso, per il singolo paziente (vedi oltre in Vaccinazioni Indicate) ed a sicurezza/efficacia di ogni diversa vaccinazione, rispetto ai trattamenti in atto o pregressi. In particolare:

### VACCINI INATTIVATI

Non esistono rischi a somministrare vaccini inattivati a pazienti in trattamento con DMARD, di qualsiasi potenza: tutt'al più non saranno efficaci.

È dimostrato che la somministrazione di vaccini non provoca riaccensioni della AIIRD.

- Sono ritenuti ininfluenti sulla risposta vaccinale i trattamenti con sulfasalazina, idrossiclorochina, steroide intrarticolare, steroide a dose sostitutiva di insufficienza surrenalica, purché sia trascorso un tempo adeguato dopo altri trattamenti a maggiore potenzialità immunodepressiva.
- È consigliato osservare le seguenti *drug-holidays* se il paziente è in terapia con MTX o anti-CD20 (raccomandazione condizionale linee guida ACR 2022 - vedi TABELLA-6).

TABELLA-6: *drug-holidays* per trattamenti con MTX o rituximab (da linee guida ACR 2022<sup>62</sup>).

	<b>Influenza stagionale (IIV), COVID</b>	<b>Altri vaccini inattivi non-stagionali</b>
Methotrexate (MTX)	Rinviare dose settimanale di MTX per 2 settimane dopo vaccinazione	Nessuna variazione
Rituximab	Vaccinare senza considerare data di ultima infusione, ma se infusione concomitante con periodo di campagna vaccinale, vaccinare e poi attendere 2 settimane prima di reinfondere rituximab	Programmare vaccinazione nella data in cui sarebbe stato da somministrare rituximab (cioè a 6 mesi, ovvero il più lontano possibile da precedente) e poi rinviare nuova infusione di almeno 2 settimane (meglio 4)

- Prima di vaccini inattivati, se il paziente è in terapia con > 20 mg/dì di prednisone-equivalente, ACR 2022<sup>62</sup> raccomanda (come raccomandazione condizionale) di ridurre la dose di steroide quanto più possibile (arrivando ad una dose tra 10 e 20 mg/dì). Questo non vale per vaccinazione antinfluenzale. (La dose di steroide a dì alterni viene considerata come dose media sui due gg).
  - Per pazienti in terapia con farmaci diversi da MTX o steroide, la somministrazione di vaccini inattivati non richiede nessuna variazione, anche se alcuni autori<sup>63</sup> raccomandano di non vaccinare nelle 2 settimane dopo infusione di abatacept.
- Non ci sono dati sulla efficacia dei vaccini in pazienti in terapia di combinazione, con basse dosi di diversi principi attivi: per prudenza è bene attribuire la loro immunodepressione al livello più alto di ciascuno dei vari principi attivi in questione.
  - In caso di farmaci anti-CD20, la presenza di una ipogammaglobulinemia (IgG totali < 6 g/L) è predittiva di una ridotta risposta vaccinale: tale condizione, benché talora preesistente al trattamento, è più spesso iatrogena e progressiva: per questo motivo, è bene attuare il programma di vaccinazioni con vaccini inattivi, il più precocemente possibile, anche laddove il trattamento con DMARD sia stato già introdotto (purché rispettate le tempistiche del caso).
  - In caso di necessità di somministrazione di TT (o dTap) per ferita a rischio di tetano, nel paziente in terapia con anti-CD20, è consigliata la somministrazione concomitante (in altra sede) di una dose di Ig specifiche anti-TT (250 UI, oppure 500 UI, in caso di ferite molto contaminate o con esteso danno tissutale).

#### VACCINI VIVI

- La somministrazione di vaccini vivi attenuati (principalmente MPR, Varicella o, in casi selezionati, tifo orale, BCG, YFV, OPV) è generalmente controindicata in pazienti con AIIRD. Laddove si ritenga necessaria, è necessario osservare un **intervallo minimo dall'ultima somministrazione** di DMARD o steroidi.  
Non esistono evidenze solide, per definire tale intervallo: ci si basa su ragionevolezza clinica e parere di esperti. Per questo, si trovano ampie divergenze fra le varie linee guida, soprattutto per alcuni farmaci. Abbiamo voluto tener conto di queste divergenze, laddove il caso, riportando un *range* di tempi (vedi TABELLA-7).
- **Dopo la somministrazione** di un vaccino vivo, prima di reintrodurre un trattamento immunosoppressivo, è bene lasciar passare almeno 4 settimane (prima, infatti, vi è il rischio di malattia vaccinale).
- La somministrazione di IVIG prima o dopo un vaccino vivo segue analoghe tempistiche, ma non perché il vaccino possa procurare rischi al paziente: il problema in questo caso è di efficacia, dato



che i preparati di IVIG contengono verosimilmente Ab neutralizzanti il vaccino, tali da impedirne la replicazione *in vivo* (necessaria allo sviluppo di una immunità specifica)<sup>jj</sup>: per questo se una somministrazione di IVIG è stata necessaria nelle 2 sett successive ad un vaccino vivo, è bene rivaccinare il paziente dopo un congruo intervallo di tempo (vedi tabella).

- La somministrazione di vaccini vivi ai figli di madri trattate con rituximab durante la gravidanza è controindicata fino ad almeno 6 mesi di vita extrauterina (la cosa riguarda praticamente solo vaccinazione anti-rotavirus, che in sostanza non sarà effettuata).

---

<sup>jj</sup> Non esistono teoricamente problemi di efficacia a somministrare contemporaneamente preparati a base di immunoglobuline e vaccini *inattivi*, purché in sedi distinte, se immunoglobuline intra-muscolo (vedi anche [Guida alle Controindicazioni – ISS 2018](#), allegati 5 e 15).

TABELLA-7: intervallo di sicurezza tra ultima dose di DMD e vaccino vivo.

Farmaco	Minimo STOP PRIMA di vaccino vivo		References altri autori
	linee guida ACR 2022	altri autori	
Steroide a dose < 20 mg <i>die</i> (prednisone) o durata < 14 gg	nessuna	4 sett se > 10 mg <i>die</i>	HCSP 2014 <sup>64</sup>
Steroide > 20 mg <i>die</i> (prednisone) per > 14 gg	4 sett	4 sett	Lortholary 2020 <sup>63</sup>
Boli di steroide	4 sett	12 sett	HCSP 2014 <sup>64</sup>
Methotrexate < 0.4 mg/Kg/sett	0 - 4 sett	4 sett	Lortholary 2020 <sup>63</sup>
Methotrexate ≥ 0.4 mg/Kg/sett	4 sett	4 sett	
Azatioprina	4 sett	12 sett	
6-mercapto-purina	n.a.	12 sett	
Leflunomide	4 sett	96 sett	Tannover 2016 <sup>65</sup>
Anti-JAK	1 sett	4 sett	Lortholary 2020 <sup>63</sup>
anti-IL-17	4 sett	n.a.	n.a.
anti-IL-12/23	12 sett	12 sett	Lortholary 2020 <sup>63</sup>
anti-BAFF/BlyS	1 sett	12 sett	Morel 2016 <sup>66</sup>
Anti-TNF-alfa	1 intervallo intra-dosi mantenimento (2-8 sett)	Etanercept = 4 sett Altri = 12 sett	Lortholary 2020 <sup>63</sup>
Anti-IL-6	1 intervallo intra-dosi mantenimento (2-4 sett)	12 sett	
Anti-IL-1	1 intervallo intra-dosi mantenimento (1-8 sett)	Anakinra = 2 sett Canakinumab = 24 sett	
Anti-CTLA4 (abatacept)	4 sett	12 sett	
Anti-CD-20	24 sett	>52 sett	
Anifrolumab	4 sett	n.a.	
IVIG <sup>kk</sup> : - 300-400 mg/Kg - 1 g/Kg - 2 g/Kg	8 mesi 10 mesi 11 mesi	3 mesi	<u>Green Book, Chapter 6</u>

<sup>kk</sup> Le tempistiche relative ad IVIG riguardano esclusivamente l'efficacia dei vaccini vivi: anche se trasgredite non implicano rischi per il paziente.



## VACCINAZIONI INDICATE

<b>Vaccino</b>	<b>Raccomandazione</b>
<b>Anti-pneumococcica</b>	In tutti i pazienti
<b>Antinfluenzale</b>	In tutti i pazienti, ogni anno, durante la campagna vaccinale, (possibilmente con dose elevata o vaccino adiuvato se > 65 aa oppure se < 65 aa, ma in terapia immunosoppressiva)
<b>dTap</b>	In tutti i pazienti
<b>Anti-zoster (RZV)</b>	In tutti i pazienti (specialmente se affetti da LES o terapia con anti-JAK, methotrexate, anti-IL6)
<b>HPV</b>	In tutti i pazienti, in particolare se < 45 aa (in particolare se MSM, nozione di positività per HPV, paziente affetto da LES o da dermatomiosite, candidati a farmaci altamente immunosoppressivi)*
<b>COVID</b>	In tutti i pazienti
<b>HBV e HAV</b>	Se non immune (in particolare se fattori di rischio sessuali o lavorativi)
<b>Anti-meningococcica</b>	Se candidato a terapia immunosoppressiva e mai vaccinato, specialmente se fattori di rischio sessuali, viaggi, adolescente
<b>Anti-Haemophilus</b>	Se candidato a terapia immunosoppressiva e mai vaccinato (specialmente se terapia con anti-IL1 o anti-IL6)
<b>MPR</b>	Se non immune (e se tempistica compatibile, laddove candidato a terapia immunosoppressiva)
<b>Varicella</b>	Se non immune (e se tempistica compatibile, laddove candidato a terapia immunosoppressiva)

\*La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento.

Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti "... in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori..." – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D).

## SCHEDULA CONSIGLIATA

Se trattamento non altamente immunosoppressivo:

Seduta vaccinale	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3
T0	PCV	RZV (1)	(dTap? Influenza? COVID?)
T1 (+15 gg)	MCV4	MenB (1)	HPV (1) o HBV (1)
T2 (+1 mese da T1)	HBV (2)	MenB (2)	(Hib)
T3 (+2 mesi da T1)	HPV (2)	RZV (2)	
T2 (+6 mesi da T1)	HBV (3)	HPV (3)	

N.B. schema riportato per MenB = 4CMenB

Se indicati sia HBV che HPV, adeguare la schedula, in base alla priorità relativa.

Se urgenza di introdurre DMD altamente immunosoppressivo:

Seduta vaccinale	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3
T0	PCV20	RZV (1)	dTP? HBV(1)? Influenza? COVID?
T1 (+15 gg)	MCV-4	MenB (1)	HPV (1)? (Hib?)
<b>INIZIO TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO</b>			
T2 (distanza variabile)	RZV (2)	MenB (2)	HPV (2)? HBV (2)?
T3 (+ 6 mesi)	HPV (3)	HBV (3)?	MenB (3)

N.B. per MenB, valutare schema 0-1-6 mesi (in scheda tecnica di MenB-fHbp), inoltre indicazione a dose *booster* ad un anno e, secondo alcuni, ogni 5 anni.

## QUESTIONI APERTE

- Marcatori immunitari predittivi di ridotta risposta ai vaccini, in pazienti con AIIRD in terapia?
- Validazione dei tradizionali *markers* surrogati di protezione vaccinale nella popolazione dei pazienti con AIIRD?
- Valutazione dell'efficacia vaccinale *real life*, rispetto a distanza da farmaci anti-linfocitari (anti-CD20)? (Efficacia della *drug-holiday* proposta?)
- Valutazione degli effetti di ridotta efficacia vaccinale, in caso di terapie antinfiammatorie combinate (esempio: steroide + MTX o steroide + mAb?)

## BIBLIOGRAFIA SPECIFICA

60. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882

61. Bouman CAM, Van Der Maas A, Van Herwaarden N, Sasso EH, Van Den Hoogen FHJ, Den Broeder AA. A multi-biomarker score measuring disease activity in rheumatoid arthritis patients tapering adalimumab or etanercept: predictive value for clinical and radiographic outcomes. *Rheumatology.* 2017;56(6):973-980. doi:10.1093/rheumatology/kex003

62. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res.* 2023;75(3):449-464. doi:10.1002/acr.25045



63. Lortholary O, Fernandez-Ruiz M, Baddley JW, Manuel O, Mariette X, Winthrop KL. Infectious complications of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis during targeted and biological therapies: a viewpoint in 2020. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1532-1543. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217092
64. HSP 2014. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations.  
[https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107\\_vaccinationimmunodeprime.pdf](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107_vaccinationimmunodeprime.pdf)
65. Durusu Tanriover M, Akar S, Turkcapar N, Karadag O, Ertenli I, Kiraz S. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol.* 2016;3(1):29-35. doi:10.5152/eurjrheum.2016.16100
66. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine.* 2016;83(2):135-141. doi:10.1016/j.jbspin.2015.08.008

# PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE (IBD)

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- Le malattie infiammatorie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease*: IBD), ovvero la Malattia di Crohn e la Colite Ulcerosa, hanno una distribuzione di età all'esordio bimodale: un primo picco tra i 15 ed i 25 anni, ed un secondo picco dopo i 60 (10-15%).
- Si tratta di malattie a decorso remittente, con fasi di stabilità alternate a fasi di attività. La terapia prevede una fase di induzione ed una di mantenimento, solitamente cronica (anche se sono possibili sospensioni di terapia, in casi selezionati).
- L'efficacia e la sicurezza delle vaccinazioni dipendono soprattutto dalle eventuali terapie immunosoppressive: tuttavia, già alla diagnosi un paziente con IBD è portatore di un certo grado di immunodepressione (anche al netto di eventuali malnutrizione od obesità concomitanti), la cui ricaduta sull'efficacia dei vaccini è però poco valutabile<sup>ll</sup>.
- Nonostante un aumentato rischio di infezioni prevenibili da vaccino, le coperture vaccinali nei pazienti affetti da IBD sono spesso basse<sup>67</sup>.

## RACCOMANDAZIONI

Per ogni paziente con IBD, già al momento della diagnosi, deve essere formulato un programma vaccinale individualizzato. È fondamentale coinvolgere il paziente e condividere con lui la strategia vaccinale (*shared decision-making*). Occorre considerare:

- RISCHIO INFETTIVO INDIVIDUALE  
La storia vaccinale e la storia personale di patologie prevenibili dovrebbero essere valutati nel dettaglio al momento della diagnosi. Tali aspetti dovranno poi essere rivalutati con regolarità nel corso del *follow-up*, soprattutto in alcuni momenti chiave della storia del paziente (in particolare prima di introdurre un nuovo farmaco immunosoppressore); fa parte di questa valutazione il counselling sulle vaccinazioni dei conviventi, da attuare per proteggere il paziente, quando immunodepresso;
- REMISSIONE DI MALATTIA  
La IBD si considera in fase di remissione, quando i sintomi (dolore addominale, diarrea, sanguinamento) sono controllati, i dati di laboratorio (PCR, VES, calprotectina fecale) normalizzati, il quadro endoscopico e radiologico non mostrano evoluzioni.<sup>mmm</sup>
- GRADO DI IMMUNODEPRESSIONE

---

<sup>ll</sup> È descritto un relativo "iposplenismo" nella popolazione con IBD - in particolare con colite ulcerosa - ma non sembra associarsi ad un aumentato rischio di OPSI, anche se alcuni autori hanno dimostrato un rischio di malattia pneumococcica invasiva di 2-3 volte maggiore nei pazienti IBD, nei 5 anni precedenti la diagnosi di IBD. In ogni caso non sono raccomandati *tests* per valutare la funzione splenica, in questi pazienti.

<sup>mmm</sup> Sebbene esistano numerosi *scores* per definire l'attività di malattia, nessuno è stato validato nella pratica clinica. Quelli più frequentemente utilizzati sono il Simple Colitis Clinical Activity Index (SCCAI; remissione clinica se punteggio inferiore a 2), il Crohn's Disease Activity Index (CDAI; malattia stabile/in remissione se punteggio inferiore a 150) ed il Full Mayo Score.



Il livello di immunodepressione attribuito ai diversi trattamenti deriva dal parere di esperti: non sono disponibili per valutarlo marcatori immunologici validati. In particolare, sono pochissimi i dati sulla immunodepressione associata a combinazioni di diversi principi attivi. (Vedi TABELLA-8, per i farmaci più comunemente indicati in caso di IBD; per considerazioni ulteriori, rinviamo alla [sezione apposita](#)).

TABELLA-8: grado di immunodepressione indotto dai farmaci utilizzati nella terapia delle IBD.

Farmaco	Grado di immunodepressione
Aminosalicilati	Nessuna immunodepressione
Steroidi orali a bassa biodisponibilità: budesonide	Lieve, solo per dosi > 6 mg al giorno
Steroidi sistemici	Moderato-severa per dosi > 20 mg <i>die</i> (di prednisone-equivalente) per almeno 2 settimane
Vedolizumab	No effetto sistemico, ma rischio selettivo di infezioni intestinali ( <i>Clostridioides</i> )
Methotrexate	Moderato-severa per dosi > 20 mg/settimana (> 0.4 mg/kg/settimana); lieve per dosi inferiori
Azatioprina e mercaptopurina (6-MP)	Moderato-severa per dosi > 3 mg/Kg <i>die</i> (azatioprina) o > 1.5 mg/Kg <i>die</i> (6-MP), lieve per dosi inferiori
Ozanimod	Moderato-severa
Ciclosporina	Moderato-severa. Difficile stabilire un <i>grading</i> (in questo gruppo, anti-TNF hanno rischio probabilmente maggiore). La combinazione con altri farmaci aumenta il rischio infettivo.
Tacrolimus	
Anti-TNF	
Anti-JAK (tofacitinib, filgotinib, upadacitinib)	
Ustekinumab	

Adattato da: T Kucharzik, 2021<sup>68</sup>.

Il momento ideale per attuare il programma vaccinale è idealmente alla diagnosi di malattia, il prima possibile: prima, cioè, di introdurre farmaci immunodepressivi (se si ha abbastanza tempo per farlo). In ogni caso, in nessun modo l'attuazione del programma vaccinale deve ritardare la terapia della IBD, se essa è considerata urgente.

Se il paziente è già in terapia, le vaccinazioni indicate (e compatibili con il suo stato di immunodepressione) andranno eseguite a debita distanza (sia nel passato, che nel futuro) da un trattamento condizionante immunodepressione moderato-severa.

In qualsiasi caso, il paziente IBD deve trovarsi in fase "stabile" di malattia prima di procedere alle vaccinazioni

- **TIPOLOGIA DI VACCINI:**

- I vaccini **vivi e attenuati**: dovrebbero essere somministrati  $\geq 4$  settimane prima dell'avvio della terapia immunosoppressiva; evitare assolutamente entro 2 settimane dall'inizio (vedi Tabella)

- Vaccini **inattivati**: dovrebbero essere somministrati  $\geq 2$  settimane prima dell'avvio della terapia immunosoppressiva per massimizzarne l'efficacia; tuttavia, non esistono controindicazioni alla somministrazione in corso di terapia immunosoppressiva

TABELLA-9: tempistiche suggerite per la somministrazione dei vaccini vivi.

Farmaco	VACCINI VIVI		
	Tempo minimo di sospensione prima del vaccino	Somministrabile in corso di terapia	Tempo minimo per riprendere la terapia dopo vaccino
Aminosalicilati	Nessun problema		
Steroidi orali a bassa biodisponibilità	Nessun problema se $< 6$ mg <i>die</i>		
Steroidi sistemico $> 20$ mg/ <i>die</i> (prednisone-equivalente) per $\geq 2$ sett	4 sett	NO	4 sett
Steroidi sistemico $> 20$ mg <i>die</i> (prednisone-equivalente) per $< 2$ sett*	4 sett	NO	No tempo minimo
Steroidi sistemico $< 20$ mg <i>die</i> *	No tempo minimo	SI	No tempo minimo
Bolo steroide	4 sett	NO	12 sett
Azatioprina e 6-MP	12 sett	NO	4 sett
Methotrexate bassa dose	4 sett	NO	4 sett
Anti-JAK	4 sett	NO	4 sett
Anti-TNF	12 sett	NO	4 sett
Ciclosporina	4 sett	NO	4 sett
Tacrolimus	4 sett	NO	4 sett
Vedolizumab	12-16 sett	NO	4 sett
Ustekinumab	12 sett	NO	4 sett
Ozanimod	12 sett	NO	4 sett

\* Immunisation Handbook 2020<sup>69</sup>, Ministry of Health, New Zealand.

- I vaccini vivi sono SEMPRE controindicati in corso di immunodepressione moderato-severa e la loro somministrazione in corso di immunodepressione selettiva o di basso livello, va presa in considerazione, caso per caso e in base a fattori di rischio individuali (TABELLA-9).
- Una terapia a lungo termine con basso dosaggio di corticosteroidi ( $< 20$  mg *die* di prednisone-equivalente), sia in monoterapia, che in combinazione con bassi dosaggi di farmaci immunomodulanti orali non biologici (ad esempio, methotrexate 25 mg/settimana, azatioprina 3.0 mg/kg *die* o 6-mercaptopurina 1.5 mg/kg *die*), non è considerata altamente immunosoppressiva e questi pazienti possono ricevere vaccini vivi<sup>69</sup>.



## VACCINAZIONI INDICATE

Vaccino	Raccomandazione	Fortemente raccomandato prima di immunodepressione
<u>Anti-Haemophilus</u>	Solo se paziente candidato a terapia immunosoppressiva, mai vaccinato	
<u>Anti- zoster (RZV)</u>	In tutti i pazienti, in particolare se in previsione di (o in trattamento con) anti-JAK	Si
<u>Anti-pneumococcica</u>	In tutti i pazienti	Si
<u>HBV</u>	Se non immune	Si
<u>HAV</u>	Se non immune	
<u>Antinfluenzale</u>	In tutti i pazienti, ogni anno, durante la campagna vaccinale	Si
<u>Anti-meningococcica</u>	Paziente candidato a terapia immunosoppressiva; priorità se fattore di rischio per malattia meningococcica <sup>nn</sup>	
<u>dTap</u>	In tutti i pazienti	
<u>HPV</u>	In tutti i pazienti fino a 45 anni*; priorità in MSM e/o in pregressa patologia HPV-correlata	
<u>MPR</u>	Se paziente non immune	Si
<u>Varicella</u>	Se paziente non immune	Si
<u>COVID</u>	In tutti i pazienti	Si

La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento.

Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti "... *in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori...*" – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D)..

<sup>nn</sup> Asplenia anatomica/funzionale, ipogammaglobulinemia, deficit del complemento congeniti/acquisiti

## SCHEDULA CONSIGLIATA

Se trattamento non altamente immunosoppressivo:

Seduta vaccinale	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3
T0	PCV	RZV (1)	(dTap? Influenza? COVID?)
T1 (+15 gg)	MCV4	MenB (1)	HPV (1) o HBV (1)
T2 (+1 mese da T1)	HBV (2)	MenB (2)	(Hib)
T3 (+2 mesi da T1)	HPV (2)	RZV (2)	
T2 (+6 mesi da T1)	HBV (3)	HPV (3)	

N.B. schema riportato per MenB = 4CMenB

Se indicati sia HBV che HPV, adeguare la schedula, in base alla priorità relativa.

Se urgenza di introdurre DMD altamente immunosoppressivo:

Seduta vaccinale	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3
T0	PCV20	RZV (1)	dTP? HBV(1)? Influenza? COVID?
T1 (+15 gg)	MCV-4	MenB (1)	HPV (1)? (Hib?)
<b>INIZIO TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO</b>			
T2 (distanza variabile)	RZV (2)	MenB (2)	HPV (2)? HBV (2)?
T3 (+ 6 mesi)	HPV (3)	HBV (3)?	MenB (3)

N.B. per MenB, valutare schema 0-1-6 mesi (in scheda tecnica di MenB-fHbp), inoltre indicazione a dose *booster* ad un anno e, secondo alcuni, ogni 5 anni.

## QUESTIONI APERTE

- Impatto delle diverse terapie immunosoppressive sulla risposta ai vaccini non-vivi?
- Timing della vaccinazione in caso di somministrazione di più di un farmaco DMD?
- Possibilità di somministrare vaccini vivi in paziente in corso di immunodepressione di basso livello o selettiva?

## BIBLIOGRAFIA SPECIFICA

66. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):135-141. doi:10.1016/j.jbspin.2015.08.008

67. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(5):277-285. doi:10.1038/nrgastro.2013.28

68. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab052

69. Te Kawanatanga o Aotearoa - New Zealand Government. Immunisation Handbook - 2024, version 6. <https://www.tewhātuora.govt.nz/for-health-professionals/clinical-guidance/immunisation-handbook>



## PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA (SM)

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- Nel corso degli ultimi anni la disponibilità di immunoterapie, con meccanismi di azione che comprendono deplezione linfocitaria e controllo della replicazione dei linfociti, ha migliorato la prognosi a lungo termine della Sclerosi Multipla (SM). I pazienti con SM in trattamento con questi farmaci sono a rischio di riattivazione di infezioni latenti, peggioramento di infezioni croniche asintomatiche e insorgenza di nuove infezioni batteriche e virali, più raramente di tipo opportunistico.
- I pazienti con SM non in terapia hanno una risposta ai vaccini sovrapponibile a quella della popolazione generale.
- Le più recenti Linee Guida di trattamento della SM orientano all'utilizzo *precoce* di DMTs (*Disease Modifying Therapies*) e terapie immunomodulanti: la precocità d'intervento preserva dalla disabilità e la terapia con DMTs, quando urgente, deve essere introdotta senza ritardo, anche a costo di soprassedere alle vaccinazioni indicate.
- Le terapie con DMTs vengono di solito proseguite indefinitamente, tuttavia non è infrequente che alcuni pazienti siano trattati, anche per lungo tempo, con farmaci a basso potere immunodepressivo (perlopiù IFN o glatiramer acetato): in costoro è importante cogliere l'occasione per completare eventuali vaccinazioni, per non trovarsi poi a dover intensificare l'immunodepressione (in caso di progressione della SM), senza che i vaccini indicati siano stati fatti.
- La valutazione dei rischi infettivi deve fare parte della gestione multidisciplinare di questi pazienti, sin dalla diagnosi: la pianificazione degli interventi profilattici e vaccinali ne è una parte fondamentale.
- I dati disponibili indicano che non vi è associazione tra somministrazione dei vaccini e progressione/riattivazione della SM e/o peggioramento della disabilità<sup>00</sup>, in ogni caso – al pari con altre condizioni autoimmuni – viene raccomandato di evitare vaccinazioni in pazienti che hanno in corso una riaccensione di malattia ("*flare*"), fino alla sua completa risoluzione. Oltretutto, vaccinare questi pazienti sarebbe poco sensato, considerata la probabile concomitante terapia steroidea ad alte dosi (di solito metilprednisolone ev 1 gr die per 3-5 giorni, i cosiddetti "boli di steroide" o *steroid pulses*).
- L'utilizzo di alcuni DMTs si associa ad un rischio particolarmente elevato di herpes-zoster: si tratta dei farmaci anti-linfocitari (anti-CD20 ed anti-CD52), degli inibitori del recettore della sfingosina e del natalizumab.
- I neonati da madri trattate con anti-CD20 in corso di gravidanza non devono essere vaccinati per rotavirus (o al limite possono esserlo, solo previa verifica del loro normale livello di linfociti CD19+ circolanti).

---

<sup>00</sup> Anche il dubbio relativo alla vaccinazione anti-febbre gialla, posto da Farez et al. (2011)<sup>71</sup> sembra risolto da più recenti lavori: vedi Huttner 2020<sup>72</sup>.

## RACCOMANDAZIONI

### VALUTAZIONE INFETTIVOLOGICA INIZIALE

A tutte le nuove diagnosi di SM andrebbe effettuata una valutazione iniziale dei rischi infettivi, da ripetere periodicamente, in particolare prima di un passaggio ad un DMT ad elevato potere immunodepressivo.

È indicato rispettare le seguenti tempistiche, rispetto alla terapia con DMTs, prima o dopo le vaccinazioni:

TABELLA-10: tempistiche di vaccinazione suggerite, in relazione ai diversi trattamenti per SM.

DMD	vaccini vivi attenuati			vaccini inattivati			
	preDMD	onDMD	postDMD	preDMD	on DMD	postDMD	
bolo di cortisone	4-6 sett.	no	12 sett.	2 sett.	no <sup>¶</sup>	4 sett.	
Interferone-beta (IFNβ)	nessun problema			nessun problema			
glatiramer acetato (GA)	nessun problema			nessun problema			
dimetilfumarato	4-6 sett.	no	8 sett. <sup>¥</sup>	2 sett.	sì <sup>¶</sup>		
teriflunomide	4-6 sett.	no	24 sett.*				
Inibitori recettore sfingosina (S1P1):							
	fingolimod,	4-6 sett.	no				8 sett.
	siponimod,	4-6 sett.	no				4 sett.
	ponesimod,	4-6 sett.	no	2 sett.			
ozanimod	4-6 sett.	no	12 sett.				
natalizumab	4-6 sett.	no (? <sup>PP</sup> )	12 sett.	nessun problema			
cladribina	4-6 sett.	no	4-12 sett. <sup>¥</sup>	2 sett.	sì <sup>¶</sup>		
ciclofosfamide	4-6 sett.	no	24 sett.				
lymphocyte-depleting:			> 12-18 mesi <sup>♥</sup> , se ripristinati linfociti circolanti	2-4 sett.	no <sup>¶</sup>	> 24 sett. <sup>♥#</sup>	
Anti-CD20:	4-6 sett. <sup>§</sup>	no					
- Rituximab			> 12 mesi				
- Ocrelizumab			> 18 mesi				
- Ofatumumab			> 40 sett.				
Anti-CD52: alemtuzumab			> 12-18 m.				

¶ - nessun rischio, ma dubbi di efficacia

¥ - quando conta linfocitaria normalizzata (> 800/mm<sup>3</sup>) è possibile vaccinare con virus vivi

\*possibile procedura di eliminazione accelerata teriflunomide e vaccinazione allorché linfociti normali

# - per ofatumumab, la dose ogni 28 gg rende poco praticabile un *wash-out* di 6 mesi: ove possibile, vaccinare prima

§ - 4 sett. è intervallo minimo per rituximab, 6 sett. per ocrelizumab

♥ - criterio temporale e valutazione sottopopolazioni linfocitarie circolanti per stabilire il *timing*: per ofatumumab, intervallo di sicurezza più breve (40 sett. vs 18 mesi per ocrelizumab)

<sup>PP</sup> Il divieto di somministrare vaccini vivi ai pazienti in terapia con nataulizumab è stato messo in discussione da alcune *case-series*<sup>73,74</sup> che, senza essere conclusive, aprono alla possibilità di valutazione caso per caso.



### **Paziente *naïf* (cioè, alla diagnosi)**

- Al momento dell'esordio dei sintomi, a volte senza neppure una diagnosi certa di SM, la maggior parte dei pazienti viene trattata con boli di steroide.
- Considerando che:
  - i vaccini inattivati sono efficaci solo dopo 2-4 settimane dalla fine della terapia steroidea, e che...
  - ... i vaccini vivi attenuati sono sicuri solo dopo almeno 4-6 settimane da essa...

... risulta molto breve l'intervallo di tempo in cui è possibile vaccinare un paziente con nuova diagnosi di SM, se è candidato ad una terapia gravemente immunodepressiva.

- Nel caso di necessità urgente di inizio terapia DMD, la cura della malattia è prioritaria e le vaccinazioni verranno posticipate secondo andamento clinico e terapie.  
In questo caso è utile considerare sempre la possibilità di Profilassi Post-esposizione con immunoglobuline specifiche (ove disponibili, vedi sezione sui singoli vaccini) e la vaccinazione (pre- o post-esposizione di conviventi e caregivers).

### **Paziente in terapia con farmaci ad elevato potere immunodepressivo (anti-CD20, inibitori recettore sfingosina, cladribina, alemtuzumab)**

- Per questi pazienti, fintantoché dura la terapia in questione, non è possibile somministrare vaccini vivi ed anche i vaccini inattivi devono essere somministrati alla massima possibile distanza da una dose di farmaco, considerando che è altamente probabile che il vaccino risulti inefficace e la dose vada ripetuta in una circostanza più favorevole.
- Per gli anti-CD20 ed alemtuzumab, visto che vengono somministrati a cadenze di diversi mesi, è possibile programmare vaccinazione con vaccini inattivi nella data in cui sarebbe stato da somministrare il mAb (cioè per rituximab a 6 mesi, ovvero il più lontano possibile da precedente) e poi rinviare nuova infusione di almeno 2 settimane (meglio 4).
- Le vaccinazioni stagionali (influenza, COVID-19) vanno effettuate nel momento dell'anno in cui sono indicate, possibilmente un paio di settimane prima di una nuova dose di mAb, senza tenere conto della loro (pur probabile) inefficacia.

## VACCINAZIONI INDICATE

<b>Vaccino</b>	<b>Raccomandazione</b>
<b><u>Anti-pneumococcica</u></b>	In tutti i pazienti
<b><u>Antinfluenzale</u></b>	In tutti i pazienti, ogni anno, durante la campagna vaccinale
<b><u>dTap</u></b>	In tutti i pazienti (come da raccomandazioni per la popolazione generale)
<b><u>Anti-zoster (RZV)</u></b>	In tutti i pazienti (specialmente se candidati a terapia con cladribina, inibitori del recettore della sfingosina, anti-CD20, alemtuzumab)
<b><u>HPV</u></b>	In tutti i pazienti, in particolare se giovani, se MSM, o se nozione di patologia da HPV, diagnosticata negli ultimi 3 anni, come CIN2 o AIN2), o se candidati a farmaci altamente immunosoppressivi (cladribina, inibitori del recettore della sfingosina, anti-CD20, alemtuzumab)*
<b><u>COVID</u></b>	In tutti i pazienti, in base ad indicazioni ministeriali
<b><u>HBV</u></b>	Se non immune (in particolare se fattori di rischio sessuali o lavorativi)
<b><u>Anti-meningococcica</u></b>	Se candidato a terapia immunosoppressiva, mai vaccinato, e fattori di rischio sessuali, viaggi, adolescente <sup>99</sup>
<b><u>Hib</u></b>	Da valutare se candidato a terapia immunosoppressiva e mai vaccinato
<b><u>MPR</u></b>	Se non immune (e se tempistica compatibile, laddove candidato a terapia immunosoppressiva)
<b><u>Varicella</u></b>	Se non immune (e se tempistica compatibile, laddove candidato a terapia immunosoppressiva)

\* La rimborsabilità della vaccinazione per HPV non è stabilita per tutte le indicazioni qui riportate: il PNPV2325 la prevede solo per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinati prima) e per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento.

Altre regioni italiane (Emilia-Romagna e Veneto), hanno esteso la rimborsabilità a tutti i pazienti "... in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori..." – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D).

---

<sup>99</sup> PNPV23-25 raccomanda per tutti pazienti immunodepressi la vaccinazione anti-*Haemophilus* ed anti-meningococco, cosa che non viene invece raccomandata da ACIP 2023 o dal Green Book



## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Paziente alla diagnosi (*naif*), candidato a o già in terapia con: IFNb o glatiramer o natalizumab

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	PCV	RZV (1)	(dTap? Influenza? COVID?)
T1 (+15 gg)	MCV4	MenB (1)	HPV (1) o HBV (1)
T2 (+1 mese da T1)	HBV (2)	MenB (2)	(Hib)
T3 (+2 mesi da T1)	HPV (2)	RZV (2)	
T2 (+6 mesi da T1)	HBV (3)	HPV (3)	

N.B. schema riportato per MenB = 4CMenB

Se indicati sia HBV che HPV, adeguare la schedula, in base alla priorità relativa.

Se urgenza di introdurre DMT altamente immunosoppressivo:

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	PCV	RZV (1)	(altro eventuale vaccino)
<b>INIZIO DMT IMMUNOSOPPRESSIVO</b>			
T2  (distanza variabile, ma minimo 1 mese e massimo 6)	RZV (2)	(altro eventuale vaccino)	

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

70. Farez MF. Yellow Fever Vaccination and Increased Relapse Rate in Travelers With Multiple Sclerosis. Arch Neurol. 2011;68(10):1267. doi:10.1001/archneurol.2011.131

71. Huttner A, Eperon G, Lascano AM, et al. Risk of MS relapse after yellow fever vaccination: A self-controlled case series. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2020;7(4):e726. doi:10.1212/NXI.0000000000000726

72. Lapucci C, Boccia VD, Sirito T, et al. Safety of anti-varicella zoster virus vaccination in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: A case series. Mult Scler J. 2023;29(11-12):1514-1517. doi:10.1177/13524585231204121

73. Paybast S, Sahraian MA, Nahayati MA, Habibi MA, Shahmohammadi S, Navardi S. Investigation of the safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccination in patients with relapse-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab: A case series and review of the literature. Mult

### **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA**

Achtnichts L, Jakopp B, Oberle M, et al. Humoral Immune Response after the Third SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in CD20 Depleted People with Multiple Sclerosis. Vaccines. 2021;9(12):1470. doi:10.3390/vaccines9121470

Carvajal R, Zabalza A, Carbonell-Mirabent P, et al. Vaccine Safety and Immunogenicity in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Natalizumab. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e246345. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.6345

Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93(13):584-594. doi:10.1212/WNL.00000000000008157

Lebrun C, Vukusic S, Abadie V, et al. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(6):341-357. doi:10.1016/j.neurol.2019.04.001

Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(3):143-151. doi:10.1038/nrneurol.2012.8

Nabizadeh F, Ramezannezhad E, Kazemzadeh K, Khalili E, Ghaffary EM, Mirmosayyeb O. Multiple sclerosis relapse after COVID-19 vaccination: A case report-based systematic review. *J Clin Neurosci*. 2022;104:118-125. doi:10.1016/j.jocn.2022.08.012

Otero-Romero S, Lebrun-Frény C, Reyes S, et al.ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. *Mult Scler J*. 2023;29(8):904-925. doi:10.1177/13524585231168043

Reyes S, Ramsay M, Ladhani S, et al. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol*. 2020;20(6):435.1-445. doi:10.1136/practneurol-2020-002527

Riva A, Barcella V, Benatti SV, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler J*. 2021;27(3):347-359. doi:10.1177/1352458520952310



## LIVELLI DI IMMUNODEPRESSIONE IATROGENA IN AIIRD, IBD, SM

[TORNA ALL'INDICE](#)

Per quanto riguarda la pratica vaccinale, in particolare per definire i rischi di malattia vaccinale in caso di somministrazione di virus vivi, ma anche per stimare l'efficacia dei vaccini inattivi, è consuetudine stratificare il livello di immunodepressione terapeutamente indotta in tre livelli:

Immunodepressione di basso grado (purché a debita distanza da altri trattamenti immunosoppressivi):

- steroide sistemico con dose prednisone-equivalente <20 mg die (o < 2mg/kg) - la dose di steroide a di alterni viene contata come la dose media sui 2 giorni;
- Methotrexate < 20 mg/sett (< 0. 4mg/kg/sett);
- Azatioprina < 3 mg/kg die;
- 6-mercaptopurina < 1.5 mg/kg die;
- ciclosporina < 2.5 mg/kg die;
- ciclofosfamide < 0.5-2 mg/kg die per os;
- leflunomide < 0.25-0.5 mg/kg die.

Immunodepressione alto grado (purché a debita distanza dai trattamenti di cui al punto successivo):

- Steroide sistemico in dose  $\geq 20$  mg die di prednisone-equivalente (o  $\geq 2$  mg/kg), per almeno 14 giorni (anche boli);
- Methotrexate  $\geq 20$  mg/sett ( $\geq 0. 4$ mg/kg/sett);
- Azatioprina  $\geq 3$  mg/kg die;
- 6-mercaptopurina  $\geq 1.5$  mg/kg die;
- ciclosporina  $\geq 2.5$  mg/kg die;
- ciclofosfamide  $\geq 0.5-2$  mg/kg die per os;
- leflunomide  $\geq 0.25-0.5$  mg/kg;
- mAb anti-TNFalfa (es. adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept, golimumab);
- mAb anti-IL23 (ustekinumab);
- mAb anti-IL17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab).

Immunodepressione gravissima<sup>rr</sup>:

- mAb anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab);
- mAb anti-CD52 (alemtuzumab);
- anti-JAK (baricitinib, tofacitinib), specialmente se linfociti totali < 500/mcL e/o se CD8+/CD3+ < 211/mcL;
- anti-interleuchine a qualsiasi dosaggio;
- anti IL-6: tocilizumab, sarilumab, siltuximab;
- anti IL-1: anakinra, canakinumab, gevokizumab, rilonacept.

---

<sup>rr</sup> Per anti CD20 od anti-CD52: vaccini vivi solo dopo almeno 12 mesi da ultima infusione, previa verifica recupero linfocitario (CD20+ > 20/mcL su sangue periferico) ed assenza di ipogammaglobulinemia (IgG > 6 g/L).

Non ci sono dati sulla efficacia dei vaccini in pazienti in terapia di combinazione, con basse dosi di diversi principi attivi: per prudenza è bene attribuire la loro immunodepressione al livello più alto di ciascuno dei vari principi attivi in questione.

Dal punto di vista vaccinologico, non sono considerati immunodepressi (a patto che sia trascorso un debito intervallo da precedenti terapie) i pazienti in terapia con:

- steroide intrarticolare;
- steroide topico (es. Budesonide orale, se dose < 6 g die);
- sulfasalazina;
- Idrossiclorochina (OH-CQ);
- interferone beta (IFBb);
- anti-integrine (vedolizumab, natalizumab).

La vaccinazione con vaccini vivi è controindicata se farmaci responsabili di una immunodepressione di alto grado o gravissima:

- in corso;
- in programma, prima di 4-6 settimane da vaccino;
- conclusi, da meno di:
  - 4-12 settimane (vedi sopra), per immunodepressione di alto grado;
  - 24 settimane per immunodepressione gravissima (valutazione caso per caso).

La vaccinazione con vaccini inattivi non è mai controindicata nei casi di cui al punto precedente, ma potrebbe essere inefficace: a 4-8 settimane dall'ultima dose di vaccino, vanno verificati *markers surrogati* di protezione (se disponibili), oppure valutata eventuale ripetizione di dosi in un momento più favorevole, se possibile ed indicato.



## VALUTAZIONE DEI RISCHI SPECIFICI DEL CANDIDATO AD IMMUNODEPRESSIONE

[TORNA ALL'INDICE](#)

Il paziente candidato a terapia immunodepressiva o terapia oncologica deve essere sottoposto ad una valutazione "basale" con anamnesi ed esami diagnostici, per precisare i suoi rischi specifici di malattie prevenibili (tramite vaccini o altre profilassi).

In questa valutazione, è importante considerare TUTTE le diverse possibili condizioni di rischio concomitanti (ad es. età + patologia...), anche se la diagnosi non è ancora del tutto definita (tanto più se poi, una volta definita, non ci sarà più tempo per i vaccini, dovendo trattare).

In particolare sono indicati:

- Anamnesi vaccinale (con particolare attenzione a:
  - vaccinazioni a virus vivi (MPR o varicella: in assenza di documentata vaccinazione<sup>ss</sup>, è opportuno procedere a determinare sierologie per morbillo IgG, parotite IgG, rosolia IgG, varicella IgG);
  - pregresse vaccinazioni consigliate (COVID, ultimo richiamo dTap...);
- Valutazione dei rischi comportamentali, in particolare per HPV (eventuale ricerca mirata) o altre patologie a trasmissione sessuale o parenterale;
- Valutazione di eventuali rischi legati a viaggi, origine geografica, lavoro (TBE, rabbia, lavoro in ambito medico o veterinario), contatti stretti (es. conviventi di soggetti HBsAg-positivi, o di soggetti non immuni per varicella o morbillo);
- Anamnesi di eventuali pregresse infezioni prevenibili (COVID-19, infezioni da pneumococco, zoster, epatiti...);
- Sierologie basali per HBV (HBsAg, HBcAb, HBsAb), HAV-IgG, HIV-Ab, HCV-Ab, sifilide, Toxoplasma IgG ed IgM, *Strongyloides* Ab, CMV IgG ed IgM;
- IGRA per TBC (Quantiferon® o Elispot®).

L'insieme di tali rischi (in particolare quelli comportamentali/ambientali) varia nel tempo, perciò tale valutazione deve essere ripetuta periodicamente (es. In un paziente senza nozione di pregresso contatto con TBC, sarà da ripetere il test IGRA, in specie dopo un viaggio in area ad alta endemia<sup>tt</sup> per TBC, oppure prima di procedere ad immunosoppressione, se il primo IGRA risale a più di un anno prima). In particolare è bene ripetere la valutazione prima di introdurre un farmaco tra quelli associati ai maggiori livelli di immunodepressione.

Nei soggetti immunodepressi, 1-2 mesi dopo una vaccinazione, è buona cosa ripetere la sierologia corrispondente per verificare la risposta (questo nei casi in cui esista un marker surrogato di protezione accessibile all'uso clinico: vedi tabella sottostante): se non risposta, vedi schede delle rispettive vaccinazioni.

---

<sup>ss</sup> La documentazione di avvenuta vaccinazione con MPR e/o VAR, anche in presenza di IgG negative, vale come prova di immunità: i titoli anticorpali, infatti, tendono a perdersi nel tempo.

<sup>tt</sup> Si considerano ad alta endemia per TBC i paesi con incidenza > 100/100.000 abitanti/anno. Il test IGRA andrà eseguito a 8-10 sett dal rientro. Per una lista degli stati e del relativo TB-burden, vedi:

<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022/high-tb-burden-country-profiles>

Parte della valutazione del rischio specifico di ogni paziente è la copertura vaccinale dei suoi conviventi (vedi sez. apposita).

TABELLA-11: *markers* surrogati di protezione vaccinale / risposta ai vaccini.

Vaccinazione	Marker surrogato	Valore protettivo in soggetti immunocompetenti	Note
Varicella (VAR o MPRV)	VZV IgG	pos	
MPR	Morbillo IgG	pos	
MPR	Parotite IgG	pos	
MPR	Rosolia IgG	pos	
HAV (o HBV-HAV)	HAV IgG	pos	
HBV (o HBV-HAV)	HBsAb	> 10 mU/mL  > 100 mU/mL	Se risposta documentata al vaccino, anche molti anni prima, non indicate dosi di richiamo, in immunocompetenti.  Ad 1 mese da re-dose <i>challenge</i> , in pz precedentemente < 10 mU/mL, indica memoria immune.
TT, DTaP o dTap	Tetano IgG	> 0.1 mU/mL  > 0.5 mU/mL	Protetto, ma necessita richiamo.  Protetto, non necessita richiamo.
DTaP o dTap	Difterite IgG	> 0.1 mU/mL	Protetto
DTaP o dTap	Pertosse IgG	pos	La positività si ha dopo malattia o vaccinazione (non esistendo vaccini per sola pertosse, anche la positività per difterite IgG indica protezione).
COVID	SARS-CoV-S RBD IgG (cosiddetta "sierologia anti-spike")	>250 BAU	si ritiene protettivo un titolo $\geq 250$ BAU <sup>uu</sup> , ma la presenza anche di un titolo protettivo non deve influenzare la decisione di completare le dosi prescritte.
Hib??	anti-PRP	$\geq 0.15$ mcg/mL	Non disponibile se non in laboratori specializzati.
Influenza	Influenza Ab (HAI)	>1:40 se sieronegativo pre-vaccino  Aumento di 4 diluizioni se già sieropositivo pre-vaccino	È il criterio accettato da EMA ed FDA per autorizzare la commercializzazione di un vaccino antinfluenzale, ma questo criterio non è validato nei soggetti immunodepressi e soprattutto non ha dopotutto grande importanza, visto che la vaccinazione è annuale
Pneumococco	OPA (attività opsonofagocitica del siero)  ELISA IgG	Test sierotipo-specifico ( <i>gold-standard</i> )  Test sierotipo-specifico: $\geq 0.35$ $\mu$ g/mL	Non disponibile se non in laboratori specializzati.  Riconosciuto come valida alternativa dagli enti regolatori (anche questo solo in laboratori specializzati).
Meningococco	SBA (serum bactericidal activity)	Test sierotipo-specifico.	Solo in laboratori specializzati.

<sup>uu</sup> Sul tema dei correlati di protezione per SARS-CoV-2, vedi Gilbert et al., NEJM 2022, 387;24, p 2203



## VACCINAZIONE DELL'ENTOURAGE FAMILIARE

### DEL PAZIENTE IMMUNODEPRESSO

[TORNA ALL'INDICE](#)

- L'ambiente familiare è l'occasione dei contatti interumani più stretti ed i familiari di soggetti gravemente immunodepressi possono diventare involontariamente la loro fonte di contagio. Per questo è molto importante che sia esplorata (e, se il caso, affrontata con specifici interventi) la situazione vaccinale dei conviventi dei soggetti immunodepressi.
- Analoghe considerazioni valgono per i conviventi dei soggetti più fragili, anche se non immunodepressi (ad esempio soggetti gravemente disabili, grandi anziani...): in questi, infatti, è solitamente possibile vaccinare con efficacia, ma non si può mai essere certi dell'efficacia di nessun vaccino.
- Va prestata particolare attenzione alla copertura nei confronti di:
  - patogeni per i quali i soggetti immunodepressi non possono essere adeguatamente protetti, perché impossibilitati a ricevere vaccini vivi: MPR e varicella;
  - patogeni ad elevata diffusività stagionale: COVID, influenza; in questo caso, anche (e soprattutto) i bambini che vivono in casa con soggetti immunodepressi andrebbero vaccinati per influenza e COVID a partire dai 6 mesi di età<sup>vv</sup>.
- Non vi sono particolari problemi a vaccinare con virus vivi (ad esempio anti-tifica orale o febbre gialla) i conviventi di soggetti immunodepressi, fatte salve le seguenti precauzioni:
  - i riceventi di vaccino vivo per varicella che abbiano sviluppato *rash* da vaccino non devono entrare in contatto con soggetti immunodepressi fino alla risoluzione delle lesioni cutanee;
  - i soggetti gravemente immunodepressi (riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche entro i primi 2 mesi dall'*engraftment* oppure con GVDH, oppure pazienti con SCID) non devono entrare in contatto con individui vaccinati con il virus antinfluenzale vivo attenuato, fino a 7 giorni dalla vaccinazione;
  - i soggetti immunodepressi non devono avere contatti con le feci (ad esempio cambiando il pannolino) di bambini vaccinati per rotavirus, fino a 4 settimane dopo la vaccinazione; questo non impedisce i contatti di altra natura.
- Secondo il PNPV i conviventi dei soggetti più gravemente immunodepressi possono essere vaccinati gratuitamente anche per meningococco.

---

<sup>vv</sup> In occasione della prima vaccinazione antinfluenzale dei bambini, sono richieste 2 iniezioni a distanza di un mese, oppure si tende a preferire una sola dose di vaccino antinfluenzale vivo attenuato intra-nasale (utilizzabile nei > 2 aa), cosa che però comporta un allontanamento per i primi 7 giorni dopo il vaccino, dai soggetti più immunodepressi (vedi sopra).

## INDIVIDUI CON PREGRESSA MALATTIA INVASIVA

### DA GERMI CAPSULATI

[TORNA ALL'INDICE](#)

Per i pazienti con storia di malattia invasiva o pregressa sepsi/meningite da capsulati (pneumococco, meningococco, Haemophilus...) l'indicazione alla vaccinazione è ragionevole, pur se non supportata dagli attuali criteri di rimborsabilità regionale (per lo schema da adottare, vedi "[Asplenia](#)").

Infatti, è plausibile che i soggetti risultati affetti da una simile condizione abbiano qualche fattore di suscettibilità aggiuntivo (anche non necessariamente rientrante in quelli "classici", come ad es. l'asplenia...).

Tutti i casi di meningite meningococcica, in quanto malattia batterica invasiva, sono sottoposti a tipizzazione del ceppo in causa: per questo è ragionevole (ove possibile) attendere l'esito della tipizzazione, prima di procedere a vaccinare (evitare, cioè, di vaccinare con MenB, dopo una meningite da *N.meningitidis* di gruppo B...). L'esito della tipizzazione dovrebbe poter essere recuperato dal medico che segue il caso, contattando il laboratorio che ha effettuato la diagnosi o, al limite, contattando il laboratorio di riferimento regionale dell'Ospedale Policlinico di Milano (riferimenti e contatti al [presente link](#)).

Non è chiaro come identificare la migliore tempistica di vaccinazione. In generale, è bene attendere la risoluzione della fase acuta, anche se non vi sono chiare controindicazioni a vaccinare prima. Infatti, sono descritti rari casi di meningite pneumococcica complicati da vasculite parainfettiva<sup>74</sup>, di natura "allergica", che possono insorgere anche tardivamente (fino a 8 gg dopo la sospensione del corticosteroide). Per questo, in particolare nei casi di meningite pneumococcica, è consigliabile attendere la completa risoluzione della fase acuta, prima di vaccinare (cosa – oltretutto – necessaria per distanziare il vaccino dalla terapia steroidea).

Invece, non vi sono evidenti controindicazioni a procedere alla vaccinazione prima della dimissione da ricovero, in casi di polmonite pneumococcica, in particolare nelle situazioni in cui è probabile che il paziente si perderà al *follow-up*.

Anche la febbre tifoide è in effetti una malattia invasiva da germe capsulato ed anche per essa esiste l'indicazione a vaccinare in caso di pregressa infezione naturale (dato che l'infezione naturale non lascia una immunità né completa, né protettiva). Ovviamente, però, questo vale in caso vi siano reali rischi di reinfezione (ad es. viaggiatori in aree endemiche).

### **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

74. Boix-Palop L, Fernández T, Pelegrín I, et al. Delayed Cerebral Vasculopathy in Pneumococcal Meningitis: Epidemiology and Clinical Outcome. A Cohort Study. *Int J Infect Dis.* 2020;97:283-289. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.005



## PAZIENTI EPATOPATICI

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- Le anomalie immunitarie in corso di cirrosi (tanto a carico dell'immunità innata, che della risposta adattativa) portano ad uno stato di parziale immunodeficienza: i meccanismi sono sia di tipo metabolico (ridotta sintesi di proteine e mediatori infiammatori, cioè proteine di fase acuta, fattori complementari...), che architetturale (alterata circolazione delle cellule immunitarie per sequestro splenico, aumentata permeabilità alle tossine intestinali, compromissione del sistema reticolo-endoteliale in caso di fibrosi avanzata)<sup>75</sup>.
- È critica in questo senso la presenza di ipertensione portale, che si associa ad un netto incremento del rischio di patologie batteriche, in specie invasive<sup>75</sup>.
- La cirrosi è la via ultima comune di qualsiasi danno epatico cronico. Nel paziente epatopatico, però, vanno considerati fattori di rischio infettivologico aggiuntivi, di natura perlopiù comportamentale (l'etilismo favorisce le infezioni pneumococciche invasive, la tossicodipendenza favorisce le infezioni da HBV e da HAV, l'obesità che spesso si accompagna alla NASH è un fattore di rischio per influenza grave e COVID complicato...).
- La cirrosi è una diagnosi "per definizione" istopatologica, ma una biopsia epatica spesso non è disponibile per varie ragioni. Per questo, negli ultimi anni<sup>76</sup> si è affermato il concetto di ACLD (*advanced chronic liver disease*), che viene definita con criteri elastometrici, bioumorali e clinici (*stiffness* elastometrica > 15 KPa oppure tra 10 e 15 KPa ma con PLT < 150.000/mm<sup>3</sup>).
- Dal punto di vista del rischio di infezioni batteriche, vanno probabilmente considerati alla stregua di ACLD, anche i rari casi di ipertensione portale pre-sinusoidale, in cui la *stiffness* elastometrica può essere < 10 KPa, pur in presenza di ipertensione portale clinicamente significativa.

### RACCOMANDAZIONI

- Le linee guida più autorevoli ed il PNPV2023 raccomandano alcune vaccinazioni nei soggetti "affetti da epatopatia cronica", senza specificare ulteriormente, oppure raccomandano alcune vaccinazioni (in particolare anti-meningococcica) nei pazienti con epatopatia "grave", senza altro aggiungere.
- Considerata la elevata incidenza di patologie epatiche nella popolazione generale potrebbe essere utile, dal punto di vista pratico, distinguere due fondamentali interventi vaccinali in questa categoria di pazienti:
  - quelli rivolti ai rischi infettivi associati alla epatopatia *tout court* – ovvero da proporre a tutti i pazienti epatopatici (vaccini per HBV, HAV, influenza, COVID);
  - ... e quelli prioritari per i pazienti con patologia epatica avanzata (ACLD o ipertensione portale clinicamente significativa): per costoro l'intervento vaccinale principale è la vaccinazione anti-pneumococcica, a cui alcune linee guida affiancano anche quelle anti-*Haemophilus* ed antimeningococcica (considerando che il paziente con ipertensione portale è affetto da un certo grado di iposplenìa).
- Nonostante alcune evidenze<sup>77</sup>, non è riconosciuta dal PNPV l'indicazione alla vaccinazione anti-zoster dei pazienti epatopatici (anche ACIP 2024 e Green Book non la indicano, ma nemmeno lo fanno per i pazienti cardio-, pneumo- o nefropatici, ai quali invece il PNPV la indica).
- Per quanto riguarda i pazienti candidati a trapianto di fegato si rimanda alla [sezione dedicata](#).

## VACCINAZIONI INDICATE

<b>COVID:</b> secondo indicazioni ministeriali
<b>Antinfluenzale:</b> 1 dose annuale, durante campagna stagionale
<b>dTap:</b> 1 dose se non somministrata negli ultimi 5 anni, poi ogni 10
<b>Anti-pneumococcica</b>
<b>HBV:</b> 3 dosi (0 -1 – 6 mesi)
<b>HAV:</b> 2 dosi (0 – 6/12 mesi)
<b>Anti-meningococcica:</b> se epatopatia “grave”: <ul style="list-style-type: none"><li>- MCV4: 1 sola dose</li><li>- MenB: in base al prodotto scelto</li></ul>
<b>MPR/Varicella:</b> se non già immune, due dosi, separate di un mese (non se immunodepresso)
<b>Anti-Haemophilus:</b> 1 dose, se candidato a o già in terapia immunodepressiva

## SCHEDULA CONSIGLIATA

Seduta	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3
T0	PCV	HBV (1) +/- HAV (1)	anti-influenzale +/- COVID
T1 (2-4 sett da T0)	MCV4	MenB (1)	
T2 (8 sett da T0)	MenB (2)	HBV (2)	
T3 (6 mesi da T0)	HBV (3) +/- HAV (2)		

Qui MenB = 4CMenB.

## BIBLIOGRAFIA SPECIFICA

75. Tuchendler E, Tuchendler PK, Madej G. Immunodeficiency caused by cirrhosis. Clin Exp Hepatol. 2018;4(3):158-164. doi:10.5114/ceh.2018.78119

76. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022

77. Jeon D, Kim YJ, Kim S, et al. Liver Cirrhosis Increases the Risk of Herpes Zoster: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Am J Gastroenterol. 2023;118(9):1592-1600. doi:10.14309/ajg.0000000000002209



## PAZIENTI NEFROPATICI

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- L'insufficienza renale riduce l'efficienza del sistema immunitario a più livelli<sup>ww</sup>: il rischio infettivo cresce progressivamente, al ridursi del Glomerular Filtration Rate (GFR) al di sotto di 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ed aumenta ulteriormente con l'ingresso in dialisi (per via dell'invasività associata).
- Una disregolazione dell'immunità innata e adattativa è stata implicata nella patogenesi di numerose glomerulonefriti e tubulopatie<sup>xx</sup>. Nella sindrome nefrosica, poi, l'immunodeficienza è secondaria anche alla perdita di proteine sieriche (in particolare IgG e albumina).
- Particolare attenzione va posta nei confronti dei pazienti in trattamento con eculizumab e altri inibitori di frazioni terminali del complemento (vedi [sezione dedicata](#)).
- Nei pazienti nefropatici candidati ad un trattamento immunodepressivo è indicato uno *screening* infettivologico (vedi [sezione dedicata](#)).
- È inoltre indicato effettuare le sierologie per HBV, HCV, HIV e sifilide nei pazienti in procinto di avviare trattamento dialitico (e poi ogni 12 mesi, in corso di emodialisi, o più frequentemente, in caso di dializzati con comportamenti a rischio).
- Per i pazienti dializzati candidati al trapianto di rene, si rimanda alla [sezione dedicata](#).
- Visto l'elevato rischio di contagio per HBV, connesso all'emodialisi, e la relativa immunodepressione dei pazienti uremici, viene generalmente raccomandato di mantenere il titolo di HBsAb al di sopra della convenzionale soglia di protezione (10 mUI/mL), anche in quei pazienti per cui la vaccinazione sia stata efficace (cioè esista una risposta sierologica documentata).
- Nei pazienti con IRC grave (dializzati o no), vi è l'indicazione a [vaccinazione per HBV](#) con dose doppia (40 mcg/dose nell'adulto) e con vaccini con nuovi adiuvanti (in particolare, Fendrix® ha l'indicazione in scheda tecnica per la vaccinazione nei soggetti con insufficienza renale).

### VACCINAZIONI INDICATE

<b>COVID:</b> secondo indicazioni ministeriali
<b>Antinfluenzale:</b> una dose ogni anno, all'inizio della stagione influenzale
<b>dTap:</b> 1 dose di richiamo, se non somministrata negli ultimi 5 anni, poi ogni 10 anni
<b>Anti-pneumococcica</b>
<b>Anti-zoster (RZV)</b>
<b>HBV</b>
<b>Anti-meningococcica<sup>yy</sup></b>

<sup>ww</sup> L'uremia causa molteplici disfunzioni immunitarie: sia dell'immunità cellulare innata (ridotta espressione monocitaria del Toll-like receptor 4, difetti nella chemiotassi e nella fagocitosi), che una ridotta proliferazione dei linfociti B ed alterazioni della flora intestinale con aumentata permeabilità alle endotossine<sup>79</sup>.

<sup>xx</sup> Si tratta frequentemente di patologie da autoanticorpi e/o da patologica deposizione di immunocomplessi, con conseguente iperattivazione e/o deficitaria funzione del sistema del complemento<sup>79</sup>.

**Anti-Haemophilus**

**MPR/Varicella:** se non immune

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	PCV	HBV (1)	Hib - dTap
T1 (1 mese)	RZV (1)	HBV (2)	MenB (1)
T2 (2 mesi da T0)	RZV (2)	HBV (3)	MenB (2)
T3 (6 mesi da T0)	HBV (4)	MCV4	
+ Antinfluenzale (secondo periodo epidemico) + COVID (secondo indicazioni ministeriali)			

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

78. Soni R, Horowitz B, Unruh M. Immunization in End-Stage Renal Disease: Opportunity to Improve Outcomes. *Semin Dial.* 2013;26(4):416-426. doi:10.1111/sdi.12101

### BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA

Reddy S, Chitturi C, Yee J. Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1):72-78. doi:10.1053/j.ackd.2018.10.002

---

<sup>yy</sup> Effettivamente la vaccinazione antimeningococcica è consigliata dal PNPV2023-2025 in tutti i pazienti con insufficienza renale o corticosurrenale, ma questo non trova corrispondenza in altre linee guida (vedi ACIP o Green Book inglese).



## PAZIENTI CARDIOPATICI e CEREBROVASCULOPATICI

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- L'associazione fra patologie cardiovascolari e patologie prevenibili tramite vaccino è bidirezionale: se da un lato le patologie cardiovascolari si associano ad un decorso più severo di influenza, COVID-19 e polmonite pneumococcica, dall'altro:
  - la malattia influenzale è associata ad un aumento degli infarti e degli *ictus* (fino a 6 volte entro una settimana da un'infezione influenzale confermata)<sup>79</sup> e, coerentemente, la vaccinazione antiinfluenzale è associata ad un ridotto rischio di IMA, morte per eventi cardiovascolari, e in generale mortalità da tutte le cause in pazienti con CAD e insufficienza cardiaca<sup>80</sup>.
  - La diatesi trombotica che si accompagna al COVID-19 sembra favorire, anche a distanza di diversi mesi dall'infezione acuta, una maggiore incidenza di patologia cardio- e cerebrovascolari<sup>81</sup> che, almeno in parte, è attenuata dalla vaccinazione per COVID<sup>82</sup>, in chi contrae l'infezione da vaccinato<sup>zz</sup>.
  - Per quanto riguarda la vaccinazione antipneumococcica nei pazienti con malattia coronarica cronica, i dati sono più scarsi; tuttavia l'utilizzo combinato di vaccino coniugato antipneumococcico ed antiinfluenzale è stato associato a un minore tasso di mortalità e arresto cardiaco<sup>84,85</sup>.
  - L'insorgenza di herpes zoster è stata associata ad un aumentato rischio di *ictus* ad un mese e la vaccinazione anti-zoster si associa ad una ridotta insorgenza di *ictus*<sup>86</sup>.
- Per una semplice convergenza epidemiologica, negli individui anziani (*over-65*) le malattie cardiache, la BPCO ed il diabete sono condizioni croniche comuni: ne deriva che, se da un lato è doppiamente indicato vaccinare i pazienti anziani e polipatologici, laddove siano anche affetti da patologie cardiovascolari, dall'altro risulta impossibile scindere i benefici della vaccinazione antiinfluenzale associati a ciascun fattore di rischio preso individualmente.

### RACCOMANDAZIONI

- Le indicazioni che seguono sono supportate dalle linee guida di AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA<sup>80</sup>. La Società europea di cardiologia raccomanda la vaccinazione anti-COVID nei pazienti con insufficienza cardiaca "il prima possibile", una volta che sia stata ottimizzata la terapia per la patologia cardiologica (ma senza che questo comporti un ritardo nella vaccinazione)<sup>87</sup>.
- Le malattie cardiache per le quali è raccomandato il programma vaccinale comprendono: insufficienza cardiaca; cardiopatia ipertensiva; cardiopatia polmonare; disturbi delle valvole cardiache; aritmie (inclusa la fibrillazione atriale); difetti cardiaci congeniti. Sarebbe utile stabilire una priorità d'accesso ai vaccini, in base alla gravità delle condizioni di base. In questo senso, la Regione Lombardia aveva inizialmente adottato una stratificazione nell'accesso alla vaccinazione anti-zoster (RZV), che nei soggetti < 65 anni era offerta solo se in classe NYHA ≥ 3.

---

<sup>zz</sup> In questo senso la vaccinazione per COVID protegge nei confronti degli eventi trombotici, ovviamente fatti salvi i casi di Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT), anche chiamata *Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome* (TTS), verificatisi con una incidenza tra 1 su 100.000 e 1 su 250.000 dosi di vaccini COVID a vettore adenovirale, da 5 a 30 giorni dopo la prima dose (ma secondo alcuni autori possibile anche dopo vaccini a mRNA<sup>84</sup>).

Ad oggi, la vaccinazione con RZV è offerta in Lombardia “a tutti i pazienti con patologia cardiovascolare, esclusa l’ipertensione isolata, previa valutazione del rischio” (la scala NYHA od altre classificazioni di gravità possono risultare utili per quantificare tale rischio).

## **VACCINAZIONI INDICATE**

<b>Antinfluenzale:</b> una dose ogni anno, all’inizio della stagione influenzale.
<b>Anti-pneumococco</b>
<b>Anti- zoster (RZV)</b>
<b>COVID:</b> secondo indicazioni ministeriali
<b>dTap:</b> aggiornare richiamo, se il caso

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>
T0	PCV	DTaP
T1 (dopo 1 mese)	RZV (1)	
T2 (dopo 2 mesi da T0)	RZV (2)	
+ Antinfluenzale stagionale (secondo periodo epidemico) + COVID (secondo indicazioni ministeriali)		

Per i pazienti cardiopatici candidabili o candidati al trapianto cardiaco, si rimanda alla [sezione dedicata](#).



## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

79. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345-353. doi:10.1056/NEJMoa1702090
80. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9). doi:10.1161/CIR.0000000000001168
81. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-590. doi:10.1038/s41591-022-01689-3
82. Mercadé-Besora N, Li X, Kolde R, et al. The role of COVID-19 vaccines in preventing post-COVID-19 thromboembolic and cardiovascular complications. *Heart*. Published online March 12, 2024:heartjnl-2023-323483. doi:10.1136/heartjnl-2023-323483
83. Bekal S, Husari G, Okura M, Huang CA, Bukari MS. Thrombosis Development After mRNA COVID-19 Vaccine Administration: A Case Series. *Cureus*. Published online July 4, 2023. doi:10.7759/cureus.41371
84. Vardeny O, Kim K, Udell JA, et al. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(1):39. doi:10.1001/jama.2020.23649
85. Ma J, Mena M, Mandania RA, et al. Associations between Combined Influenza and Pneumococcal Pneumonia Vaccination and Cardiovascular Outcomes. *Cardiology*. 2021;146(6):772-780. doi:10.1159/000519469
86. Parameswaran GI, Wattengel BA, Chua HC, et al. Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1335-e1340. doi:10.1093/cid/ciac549
87. Rosano G, Jankowska EA, Ray R, et al. COVID -19 vaccination in patients with heart failure: a position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(11):1806-1818. doi:10.1002/ejhf.2356

### CONTESTO

Le patologie polmonari croniche (BPCO, asma, bronchiectasie, fibrosi cistica, interstiziopatie polmonari) si associano ad un aumentato rischio infettivo, non solo a carico del tratto respiratorio<sup>88</sup>.

#### BPCO ed asma bronchiale:

- per quanto riguarda la BPCO, la classificazione tradizionale distingue 4 stadi di gravità (*cutpoint* spirometrici o stadi di GOLD). Dal 2023, però, è stata affiancata ad essa una classificazione<sup>89</sup> di gravità basata su frequenza e gravità delle riacutizzazioni (“E” vs “A/B”<sup>aaa</sup>).
- Entrambe le classificazioni possono aiutare a definire una priorità d’accesso alle vaccinazioni, dato che esse rientrano tra i provvedimenti consigliati a tutti i pazienti BPCO, per ridurre la frequenza e gravità degli episodi di riacutizzazione. In particolare, la vaccinazione antipneumococcica<sup>90</sup> e quella antinfluenzale<sup>91</sup> riducono le esacerbazioni di BPCO, il rischio di ospedalizzazione e la mortalità.
- La vaccinazione anti-pneumococcica, riduce significativamente il rischio di polmonite comunitaria e questo effetto è particolarmente rilevante nei pazienti con BPCO. Infatti, tra i soggetti di età  $\geq 65$  anni, l’incidenza di polmonite pneumococcica è 7.7 volte superiore in chi è affetto da patologie respiratorie croniche. In Europa l’incidenza di polmonite comunitaria (CAP), in maggioranza dovuta allo pneumococco, è 20 volte maggiore nei soggetti con BPCO (22.4 per 1.000 persone-anno), rispetto alla popolazione generale (1.07–1.2 per 1.000 persone-anno)<sup>92</sup>.
- Il paziente con BPCO ha un aumentato rischio di pertosse con quadri più gravi e maggior tasso di ospedalizzazione, pertanto è raccomandato il richiamo ogni 10 anni<sup>93</sup>.
- Nei soggetti affetti da BPCO e di età superiore a 50 anni è maggiore il rischio di sviluppare herpes zoster e neuropatia post-herpetica<sup>94</sup>.
- È stata osservata un’associazione tra asma bronchiale e herpes zoster, forse legata al deficit di immunità Th1 dei soggetti asmatici, oppure all’uso cronico di steroidi<sup>95</sup>.
- La vaccinazione antinfluenzale nei soggetti asmatici riduce l’incidenza di influenza e di attacchi d’asma<sup>96</sup>.
- Per i casi di asma grave sono stati approvati trattamenti con anticorpi monoclonali<sup>97–99</sup> anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) anti IL-4 (dupilumab) ed anti IgE (omalizumab). Ad oggi non è stata dimostrata una maggiore incidenza di eventi infettivi in pazienti trattati con questi farmaci e neppure vi sono ragioni di ipotizzare una minore efficacia dei vaccini.
- In caso di asma non controllato la somministrazione delle vaccinazioni va rinviata fino al raggiungimento di un controllo almeno parziale. Le persone affette da asma bronchiale persistente grave, devono essere vaccinate in ambiente protetto<sup>100</sup>.

---

<sup>aaa</sup> “E”: almeno 1 riacutizzazione comportante ricovero ospedaliero, nel corso dell’ultimo anno, oppure almeno 2 riacutizzazioni non comportanti ricovero – “A/B” tutto quello che non è “E”, associato o meno a sintomatologia dispnoica, cioè mMRC = 0-1 (“A”) o  $\geq 2$  (“B”)



INTERSTIZIOPATIE POLMONARI o pneumopatie infiltrative diffuse (interstitial lung diseases, ILDs):

- Gruppo estremamente eterogeneo di patologie (sarcoidosi, fibrosi polmonare idiopatica, alveolite allergica estrinseca, connettiviti con interessamento polmonare, interstiziopatie da farmaci, pneumoconiosi...).
- In molte di queste patologie, ad esempio nella sarcoidosi<sup>101</sup>, nelle polmoniti interstiziali idiopatiche, nelle alveoliti allergiche estrinseche, la terapia di prima linea è rappresentata da corticosteroidi eventualmente associati ad altri immunosoppressori (azatioprina, micofenolato). Oltre alla terapia corticosteroidica, altre opzioni di trattamento approvate per la sarcoidosi sono rappresentate da metotrexate, azatioprina, leflunomide, micofenolato. Adalimumab ed infliximab sono disponibili per il trattamento della sarcoidosi severa (per la gestione delle vaccinazioni in pazienti trattati con questi farmaci si rinvia alla sezione dedicata alle AIIRD).
- Per la fibrosi polmonare idiopatica<sup>102</sup>, una strategia terapeutica è rappresentata da due farmaci antifibrotici: pirfenidone (Esbriet®: anti-TGF-beta) e nintedanib (Ofev®: anti-PDGFR, anti-FGFR, anti-VEGFR). Si ritiene che essi non abbiano interferenza sulla risposta vaccinale. La riacutizzazione di fibrosi polmonare idiopatica, che può anche essere scatenata da agenti infettivi, è la complicanza più grave di questa patologia.
- Per tutte queste patologie sono fortemente raccomandate le vaccinazioni antipneumococcica e antinfluenzale. Per i pazienti in trattamento con farmaci immunodepressivi, si rinvia alla sezione dedicata alle AIIRD.

Per i pazienti candidati a trapianto di polmone, si rimanda alla sezione relativa al paziente trapiantato.

## **RACCOMANDAZIONI**

- Vaccinare annualmente per influenza tutti i pazienti, indipendentemente da stadio di malattia e da terapie in atto.
- Per gli altri vaccini, vaccinare il prima possibile:
  - i soggetti candidati a terapia immunodepressiva o steroidea, oppure già in terapia steroidea, se dose < 20 mg *die* di prednisone equivalente, per non più di 14 gg (purché ad adeguata distanza da altri trattamenti a maggiore potenza immunodepressiva);
  - dare la precedenza ai pazienti con BPCO in stadio “E”, oppure con comorbidità concomitanti, che giustifichino a loro volta le vaccinazioni indicate (in particolare, per anti-pneumococcica ed anti-RZV, andranno vaccinati prioritariamente i pazienti diabetici o affetti da IRC o da patologia cardiovascolare, ad eccezione dell’ipertensione essenziale isolata).
- Verificare aggiornamento richiami dTap in tutti i pazienti.
- Vaccinare per COVID, in base a disposizioni vigenti.
- Considerare la vaccinazione anti RSV nell’*over-60*, in particolare se BPCO o asma grave (in copagamento, fino ad eventuali sviluppi normativi).

## VACCINAZIONI INDICATE

<b>Anti-pneumococcica</b>
<b>Antinfluenzale:</b> annualmente, in periodo di campagna vaccinale autunnale (vaccino inattivato)
<b>dTpa:</b> 1 dose dTpa, richiami decennali
<b>Anti-zoster (RZV):</b> se > 50 anni o, se immunodepresso, > 18 anni
<b>COVID</b>
<b>MPR:</b> nei non immuni
<b>Varicella:</b> noi non immuni
<b>RSV:</b> negli over-60 (copagamento)

## SCHEDULA CONSIGLIATA

Seduta vaccinale	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3	Vaccino 4
T0	PCV	dTap	RZV (1)	(COVID-19? Antinfluenzale ?)
T1	(RSV-PreF o RSV-PreF3)			
T2 (+ 2-6 mesi)	RZV (2)	(PPV23) <sup>§</sup>		

<sup>§</sup> nel soggetto immunodepresso, se non utilizzato PCV20

## BIBLIOGRAFIA SPECIFICA

88. Peseck R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD: Vaccination of adults with asthma and COPD. Allergy. 2011;66(1):25-31. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x

89. GLOBAL INITIATIVE FOR, CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2023 REPORT). Published online 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

90. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):CD001390. doi:10.1002/14651858.CD001390.pub4

91. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Airways Group, ed. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2018(6). doi:10.1002/14651858.CD002733.pub3



92. Froes F, Roche N, Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3457-3468. doi:10.2147/COPD.S140378
93. Villar-Álvarez F, de la Rosa-Carrillo D, Fariñas-Guerrero F, Jiménez-Ruiz CA. Immunosenescence, Immune Fitness and Vaccination Schedule in the Adult Respiratory Patient. *Open Respir Arch.* 2022;4(3):100181. doi:10.1016/j.opresp.2022.100181
94. Thompson-Leduc P, Ghaswalla P, Cheng WY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increased risk of herpes zoster: A retrospective United States claims database analysis. *Clin Respir J.* 2022;16(12):826-834. doi:10.1111/crj.13554
95. Shrestha AB, Umar TP, Mohammed YA, et al. Association of asthma and herpes zoster, the role of vaccination: A literature review. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(11):e718. doi:10.1002/iid3.718
96. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;65(8):1388-1395. doi:10.1093/cid/cix524
97. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020;75(5):1023-1042. doi:10.1111/all.14221
98. Lopes JP, Desai M. Biologics for Asthma and Risk of Infection. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(3):429-445. doi:10.1016/j.iac.2019.03.010
99. FitzGerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, et al. Two-Year Integrated Efficacy And Safety Analysis Of Benralizumab In Severe Asthma. *J Asthma Allergy.* 2019;Volume 12:401-413. doi:10.2147/JAA.S227170
100. A cura di, Giovanni Gallo (a), Rosanna Mel (b),, Elisa Ros (a) e Antonietta Filia (c). GUIDA ALLE CONTROINDICAZIONI 2018 ISS. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2759\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf)
101. Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol.* 2020;11:545413. doi:10.3389/fimmu.2020.545413
102. Glass DS, Grossfeld D, Renna HA, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *Clin Respir J.* 2022;16(2):84-96. doi:10.1111/crj.13466

#### BIBLIOGRAFIA SPECIFICA AGGIUNTIVA

- Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2021(4). doi:10.1002/14651858.CD008865.pub4
- Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Airways Group*, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online February 28, 2013. doi:10.1002/14651858.CD000364.pub4
- Kim SR. Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9914. doi:10.3390/ijms23179914
- O'Grady KF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. *Respirology.* 2019;24(2):107-114. doi:10.1111/resp.13446

## CONTESTO

- Il diabete mellito (DM) rappresenta un'importante problematica di sanità pubblica a livello mondiale: in Italia, i dati ISTAT del 2020 rilevano una prevalenza del diabete pari al 5.9%, in progressivo incremento (sia per tipo 1, che per tipo 2).
- La prevalenza del diabete tipo 2 aumenta con l'età, fino a raggiungere il 21% nella popolazione al di sopra dei 75 anni.
- Il DM si associa ad un aumentato rischio di infezioni, ad una loro maggiore severità e ad un loro decorso complicato<sup>bbb</sup>.
- Vi sono evidenze che alcune vaccinazioni (in particolare: HBV<sup>104</sup>, COVID<sup>105</sup>, RZV<sup>106</sup> ...) siano meno efficaci nei soggetti diabetici, ma i dati non sono conclusivi ed alcune condizioni coesistenti (età avanzata, IRC, obesità...) potrebbero agire da fattori confondenti.

## VACCINAZIONI INDICATE:

- In aggiunta alle raccomandazioni universali per tutti gli adulti (MPR e varicella, nei non immuni, e richiami periodici di dTap), i soggetti con DM dovrebbero essere sottoposti a vaccinazione anti-pneumococco, anti-COVID ed antinfluenzale stagionale.
- Anche l'elevato rischio cardiovascolare, notoriamente associato al diabete, per un effetto indiretto e non del tutto compreso, potrebbe essere diminuito da alcune vaccinazioni<sup>107</sup>.
- Spesso i soggetti con DM tipo 2 sono affetti da epatopatia, la cui relazione con l'iperglicemia è bidirezionale: da un lato, l'alterazione metabolica del DM favorisce l'obesità e/o la steatosi, dall'altro l'epatopatia virale o metabolica è responsabile di un più difficoltoso controllo glicemico. Inoltre il frequente contatto con strutture sanitarie rende i soggetti con DM più a rischio di contagio con HBV.
- Per questo motivo nei soggetti con DM, è particolarmente raccomandato verificare la sierologia per HBV e vaccinare i non immuni.
- Il PNPV2325 raccomanda che i soggetti con DM tipo 1 (e non con DM tipo 2) vengano sempre vaccinati per meningococco: questo non trova corrispondenza nelle linee guida ACIP, né nel Green Book inglese, dove la vaccinazione antimeningococcica, anche nei diabetici, è raccomandata solo in presenza di specifici fattori di rischio od ambientali/comportamentali.
- Il PNPV2325 raccomanda RZV a partire dai 18 anni nei soggetti con DM tipo 1, ed al di sopra dei 50 aa, se DM tipo 2 (non sono chiarissime le evidenze sottostanti).

---

<sup>bbb</sup> Molteplici meccanismi possono essere implicati nell'aumentata suscettibilità del paziente diabetico alle infezioni, secondari all'iperglicemia cronica. Tra di essi figura un deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemotassi e dell'attività fagocitica), un'aumentata apoptosi dei neutrofili, un ridotto rilascio di citochine infiammatorie, disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T, la depressione del sistema anti-ossidante. Inoltre vi sarebbero alterazioni strutturali e funzionali del polmone, come ulteriore fattore favorente le infezioni<sup>104</sup>.



<b>COVID:</b> secondo indicazioni ministeriali
<b>Antinfluenzale:</b> una dose ogni anno, all'inizio della stagione influenzale
<b>dTap:</b> 1 dose di richiamo, se non somministrata negli ultimi 5 anni, poi ogni 10 anni
<b>Anti-pneumococcica</b>
<b>Anti-zoster (RZV)</b> (> 50 anni, > 18 aa se DM tipo 1): 2 dosi, a distanza di 4-8 settimane
<b>HBV:</b> (se non immune)
<b>Anti-meningococcica:</b> se DM tipo 1
<b>MPR/Varicella:</b> se non immune

### **SCHEDULA CONSIGLIATA:**

<b>Seduta</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>
T0	PCV	dTap
T1 (dopo 1 mese)	HBV (1)	(MenB)
T2 (dopo 2 mesi)	HBV (2)	RZV (1)
T5 (dopo 6 mesi)	MCV-4	(MenB)
T6 (dopo 7 mesi)	HBV (3)	RZV (2)
+ antiinfluenzale (periodo epidemico) + COVID (secondo indicazioni ministeriali)		

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

103. AMD, SID, Siti. RACCOMANDAZIONI PER LA PROFILASSI VACCINALE NEI SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 1 E 2. Published online January 25, 2023. <https://www.siditalia.it/component/jdownloads/send/80-linee-guida-documenti-societari/5620-documento-amd-sid-siti-raccomandazioni-per-la-profilassi-vaccinale-nei-soggetti-affetti-da-diabete-mellito-di-tipo-1-e-2>

104. Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune Response of Hepatitis B Vaccine Among Persons With Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2690-2697. doi:10.2337/dc12-0312

105. Van Den Berg JM, Rimmelzwaal S, Blom MT, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Adults with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Vaccines*. 2022;11(1):24. doi:10.3390/vaccines11010024

106. Kornelius E, Lo S, Huang C, Wang C, Wang Y, Yang Y. Assessing herpes zoster vaccine efficacy in patients with diabetes: A community-based cohort study. *J Med Virol*. 2024;96(5):e29667. doi:10.1002/jmv.29667

107. Addario A, C elarier T, Bongue B, Barth N, Gavazzi G, Botelho-Nevers E. Impact of influenza, herpes zoster, and pneumococcal vaccinations on the incidence of cardiovascular events in subjects aged over 65 years: a systematic review. *GeroScience*. 2023;45(6):3419-3447. doi:10.1007/s11357-023-00807-4



## MIGRANTI

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

Le persone migranti, in particolare i richiedenti protezione internazionale, sono più vulnerabili alle malattie prevenibili, per diversi motivi:

- copertura vaccinale assente o incompleta dovuta alle condizioni socio-politiche dei paesi di provenienza;
- mancato aggiornamento delle vaccinazioni nel paese ospitante, soprattutto per perdita *al follow-up*;
- condizioni di vita precarie;
- permanenza in centri di accoglienza o detenzione, con sovraffollamento e frequenti focolai epidemici;
- comportamenti a rischio, rapporti sessuali non protetti per scarsa/assente educazione sanitaria e/o episodi di violenza sessuale;
- condizioni di salute compromesse da alcune infezioni presenti e misconosciute o da condizioni di immunodepressione non note;
- barriere linguistico-culturali che possono portare al rifiuto dei vaccini.

### RACCOMANDAZIONI e VACCINAZIONI INDICATE

#### MINORI

- Nessuna vaccinazione documentata: vaccinazioni seguendo il nostro vigente calendario nazionale, in rapporto all'età<sup>ccc</sup>;
- vaccinati regolarmente nel Paese d'origine, con stato vaccinale sufficientemente documentato: andrà seguito il nostro vigente calendario nazionale, per l'eventuale completamento del ciclo vaccinale primario e/o per i richiami;
- documentazione insufficiente e/o stato vaccinale dubbio, indicate le seguenti vaccinazioni:
  - Anti-polio con vaccino IPV: ciclo completo (3 dosi);
  - dTap<sup>ddd</sup>;
  - HBV: ciclo completo (3 dosi);
  - Anti-Haemophilus: ciclo completo (numero di dosi in rapporto all'età; non indicato se > 5 anni);
  - Anti Morbillo-Parotite-Rosolia: ciclo completo (2 dosi di vaccino, ad almeno 4 settimane di distanza);

---

<sup>ccc</sup> Se minore, esula dal presente *Vademecum*: vedasi calendario vaccinale all'interno del "[Piano nazionale di prevenzione vaccinale \(PNPV\) 2023-2025](#)".

<sup>ddd</sup> Anche con dTapp, cioè vaccino combinato dTap-IPV come POLIBOOSTRIX® o TRIAXIS POLIO®.

- Varicella (2 dosi ad almeno 4 settimane di distanza);
- HPV al compimento del 12-esimo anno: 2 dosi (0-6 mesi, entro il 15-esimo anno), poi 3 dosi (fino al 18-esimo anno).

ADULTI (in mancanza di documentazione su precedenti vaccini):

- anti Morbillo/Parotite/Rosolia (almeno una dose);
- Varicella (almeno una dose);
- anti Difterite/Tetano/Pertosse;
- anti Polio se mai vaccinati prima, con un ciclo completo (cioè al T0, dopo 6-8 settimane e dopo 6-12 mesi dalla 2°dose); oppure di 1 dose, se stato vaccinale dubbio;
- se suscettibili: HBV, dando priorità a persone con fattori di rischio (tossicodipendenti, MSM o con *partners* multipli);
- HPV, per tutte le femmine nate dopo il 01/01/1998 e/o per tutti i maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinate/i prima), oltre che per i soggetti MSM, TGW, CSW o HIV-positivi, o per le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento;
- a cadenza annuale: antinfluenzale stagionale, se soggiornante in comunità chiuse o centri di permanenza;
- COVID, in base alla normativa vigente.

Ovviamente quanto descritto dovrebbe essere garantito durante tutto il percorso migratorio, anche se il richiedente protezione internazionale viene trasferito od esce dal programma di assistenza.

E' auspicabile che il tracciamento delle vaccinazioni effettuate sia affidato tanto ad un certificato cartaceo plurilingue (che il soggetto possa portarsi dietro, nel percorso migratorio), quanto ad un'anagrafe informatizzata: purtroppo infatti il sistema SIAVR (come anche il più recente sistema ARVAX), utilizzato in Lombardia, non consente una agevole riconciliazione fra diverse identità digitali (è frequente il caso di migranti che cambiano codice fiscale, o addirittura la grafia del nome, in occasione di successive pratiche di regolarizzazione).

Si consiglia inoltre:

- L'utilizzo di vaccini combinati per facilitare la somministrazione;
- La somministrazione contemporanea di più vaccini, al fine di ridurre il numero di sedute;
- In caso di schedula interrotta o ritardata, la ripresa della serie vaccinale primaria, senza ripetere le dosi già effettuate.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Seduta	Vaccino 1	Vaccino 2	Vaccino 3
T0	dTap (1)	MPR(V) (1)	HBV (1)
T1 (+4 sett)	dT (2)	MPV(V) (2)	HBV (2)
T2 (+6 mesi)	dT (3)		HBV (3)
T3	(Polio ?)		(COVID-19, antinfluenzale)



## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

ECDC. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. Published online December 5, 2018.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Public%20health%20guidance%20on%20screening%20and%20vaccination%20of%20migrants%20in%20the%20EU%20EEA.pdf>

ECDC. Expert Opinion on the public health needs of irregular migrants, refugees or asylum seekers across the EU's southern and south-eastern borders. Published online October 1, 2015.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Expert-opinion-irregular-migrants-public-health-needs-Sept-2015.pdf>

Patrizia Salvaterra, Giulia Candiani, Zadig Milano. I controlli alla frontiera - La frontiera dei controlli. Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela per i migranti ospiti nei centri di accoglienza. Published online June 1, 2023.

[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2624\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2624_allegato.pdf)

Mipatrini D, Stefanelli P, Severoni S, Rezza G. Vaccinations in migrants and refugees: a challenge for European health systems. A systematic review of current scientific evidence. *Pathog Glob Health*. 2017;111(2):59-68. doi:10.1080/20477724.2017.1281374

De Vito E, Parente P, De Waure C, Poscia A, Ricciardi W. A Review of Evidence on Equitable Delivery, Access and Utilization of Immunization Services for Migrants and Refugees in the WHO European Region. *World Health Organization Regional Office for Europe*; 2017.

Scarso S, Marchetti G, Russo ML, et al. Access to Vaccination for Newly Arrived Migrants: Developing a General Conceptual Framework for Understanding How to Improve Vaccination Coverage in European Countries. *Int J Public Health*. 2023;68:1605580. doi:10.3389/ijph.2023.1605580

Ensuring the Integration of Refugees and Migrants in Immunization Policies, Planning and Service Delivery Globally: Global Evidence Review on Health and Migration (GEHM) Series. 1st ed. *World Health Organization*; 2022.

Ministero della Salute - DIPARTIMENTO DELLA COMUNICAZIONE E PREVENZIONE. Protocollo operativo per la sorveglianza sindromica e la profilassi immunitaria in relazione alla emergenza immigrati dall'Africa settentrionale. Published online April 7, 2011. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_newsAree\\_1478\\_listaFile\\_itemName\\_1\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_newsAree_1478_listaFile_itemName_1_file.pdf)

## CONTESTO

- La popolazione carceraria presenta un elevato rischio di patologie prevenibili da vaccino, a causa di:
  - rischi pre-detenzione<sup>eee</sup>;
  - comportamenti a rischio (promiscuità sessuale, condivisione di aghi o rasoi, tatuaggi);
  - convivenza forzata, in condizioni igieniche precarie (aggravate dal cronico sovraffollamento delle carceri italiane).
- Inoltre, spesso i detenuti sono individui migranti (in Italia, il 31.8% alla data del 31/10/22), spesso con uno stato vaccinale pre-carcerazione non adeguato o addirittura non noto, oppure risultano affetti da patologie croniche per cui vi è indicazione a somministrare vaccini aggiuntivi (ad esempio, infezione da HIV o epatopatia). Inoltre, il 4.7% dei detenuti italiani ha più di 65 anni.
- La tutela della salute dei detenuti, quindi, deve necessariamente includere – accanto ad una valutazione infettivologica di base<sup>fff</sup> anche una valutazione dei vaccini fatti e delle eventuali vaccinazioni mancanti. Dal momento che è spesso difficile ottenere un'anamnesi vaccinale attendibile (anche in caso di detenuti italiani, le anagrafi vaccinali sono regionali e non consultabili fuori regione, inoltre il detenuto è privo di documentazione medica): è paradossalmente più facile aggiungere alle sierologie di *screening* anche quelle per tetano IgG, morbillo IgG e/o varicella IgG e comportarsi di conseguenza. In alternativa, è ragionevole affidarsi all'anamnesi riferita dal paziente e – in caso di varicella o morbillo non riportati – procedere comunque alla vaccinazione, sempreché non sia controindicata.
- Siracomanda di considerare la possibilità del vaccino tetravalente combinato (anti tetanica-difterica-pertussica-polio) nei soggetti in cui la vaccinazione antipoliomielitica non sia stata eseguita o non sia certificabile. dTap: nei soggetti mai immunizzati, anche da adulti è indicato un ciclo di vaccinazione primaria (3 dosi a 0-1-6 mesi).
- Il completamento degli interventi vaccinali intrapresi risente spesso della “volubilità” di alcuni regimi detentivi: in particolare, nelle case circondariali, dove i detenuti sono trattenuti in attesa di giudizio, o per pene relativamente brevi, sarebbe opportuno preferire gli schemi ravvicinati, o con minor numero di dosi (in particolare per la vaccinazione HBV, considerare schema rapido od ultrarapido e scegliere prodotti che siano intercambiabili con altri, per quei casi in cui la vaccinazione dovesse essere completata in una struttura differente). Per lo stesso motivo diventa fondamentale l'aggiornamento del certificato vaccinale su SIAVR, o altro portale.
- Per quanto riguarda le patologie ad elevata contagiosità aerea (morbillo, varicella, influenza, COVID), il PNPV23-25, diversamente da quanto fa per gli operatori sanitari, non raccomanda esplicitamente la vaccinazione anche degli agenti di custodia o, in generale, del personale che lavori a contatto con i detenuti: questi interventi, peraltro, sono in capo dal medico competente della polizia penitenziaria.
- Il PNPV23-25 rende gratuita la vaccinazione per HAV e per HPV agli MSM e la vaccinazione per HAV ai tossicodipendenti, ma è molto raro che un detenuto dichiari di appartenere ad una delle due categorie suddette.
- L'insorgenza di particolari situazioni epidemiche, variabili da caso a caso, deve portare all'inclusione di specifici vaccini all'interno della proposta “ordinaria” (ad esempio in caso di meningiti epidemiche).

---

<sup>eee</sup> Dal 10 al 50% delle donne detenute ha una infezione da HPV<sup>109</sup>; dal 4 al 9% dei detenuti in Italia sono HBsAg-positivi<sup>110</sup>.

<sup>fff</sup> Solitamente sono eseguiti: sierologie di *screening* per HBV, HCV, HIV, sifilide, IGRA per TB e PAP test cervicale (nelle detenute).



## **RACCOMANDAZIONI**

- In un'ottica di razionalizzazione delle risorse, sembra ragionevole dare la priorità al potenziamento delle vaccinazioni stagionali e di quelle per le patologie più diffusibili, cioè:
  - antinfluenzale;
  - COVID;
  - MPR/MPRV, previa verifica della sierologia;
  - HBV, previa verifica della sierologia;
  - dTap (richiamo o ciclo completo, se sierologia negativa).
- In seconda battuta è opportuno vaccinare chi è portatore di fragilità (soggetti con comorbidità oppure *over-65*), attraverso:
  - anti-pneumococcica;
  - anti-zoster.
- Considerata la bassa probabilità di epidemie da HAV e la difficoltà anche a garantire i completamenti dei cicli vaccinali, altre vaccinazioni (ad esempio per HAV ed HPV) saranno avviate nei soggetti a maggior rischio (MSM, TGW, CSW – vedi anche [sezione su IST](#)).
- Le vaccinazioni anti-meningococciche saranno da considerare in caso di focolai epidemici.

## **VACCINAZIONI INDICATE**

<b>Antinfluenzale</b>
<b>dTap</b>
<b>COVID</b>
<b>HBV:</b> se non immune, in particolare se epatopatico, TD, MSM, CSW, TGW
<b>HAV:</b> se epatopatico, TD, MSM, CSW, TGW oppure in caso di epidemie (come profilassi post-esposizione)
<b>HPV:</b> femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinate prima) e maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, le TGW e le CSW, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento
<b>MPR/Varicella:</b> se non immune, purché non immunodepresso
<b>Anti-pneumococcica:</b> se <i>over-65</i> o se comorbidità
<b>Anti-zoster (RZV):</b> se <i>over-65</i> o se comorbidità

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	HBV (1), (dTap)	antinfluenzale (se stagione)	(HAV (1))
T1 (+ 4 sett)	HBV (2)	COVID (se stagione)	(HPV (1))
T2 (+8 sett)	(HPV (2))	MPR/MPRV (1)	
T3 (+6 mesi)	HBV (3), (HPV (3))	MPR/MPRV (2)	(HAV (2))

## CONTESTO

- Vista la deriva sociale che spesso si associa alla dipendenza (sia IVDU, che altre), i Ser-D rappresentano spesso l'unico approdo ai servizi sanitari per larga parte della loro utenza.
- Per i soggetti che utilizzano droghe endovena (IVDUs), le vaccinazioni sono uno dei tanti interventi da attuare, unitamente alla fornitura di siringhe ed alla terapia metadonica, per prevenire patologie a trasmissione parenterale, legate allo scambio di aghi od al sesso commerciale (che spesso si associa alla tossicodipendenza): le vaccinazioni principali sono quindi HBV, HAV ed HPV.
- La vaccinazione per HBV degli IVDU ha mostrato non solo di essere *cost-effective*, ma addirittura *cost-saving*<sup>110</sup>.
- Molti utenti dei Ser-D sono portatori di condizioni concomitanti, per le quali è indicato provvedere a vaccinazioni aggiuntive (HIV-positività, epatopatia, età anziana...): si rimanda alle sezioni dedicate di questo documento, per le rispettive indicazioni. Nulla vieta che la sede in cui siano erogate tali vaccinazioni aggiuntive sia effettivamente il SerD stesso.
- È auspicabile che offrano ai loro utenti, oltre alle specifiche vaccinazioni indicate per i tossicodipendenti, anche vaccinazioni per MPR(V) o influenza/COVID, od i richiami antitetanici periodici.
- Il richiamo antitetanico è particolarmente indicato nei soggetti IVDU, a rischio per infezioni da venipuntura.

## RACCOMANDAZIONI

- Vista l'imprevedibilità da parte di molti utenti, nella frequentazione del servizio, è importante mantenere una bassa soglia di accesso alla vaccinazione per HBV: anche una sola dose può fare la differenza (non protegge magari dalla malattia, ma ne attenua la gravità)<sup>110</sup> ed in certi casi può essere somministrata anche senza preliminare verifica dello stato sierologico.
- Gli schemi accelerati per HBV sono sicuramente più praticabili, in chi sia ad elevato rischio di perdita al *follow-up*, ma la loro efficacia potrebbe essere inferiore agli schemi classici, richiedendo una quarta dose di consolidamento. Allo stesso modo, i vaccini con nuovi adiuvanti possono essere più efficaci, ma sono meno intercambiabili con i vaccini più tradizionali. Non c'è un consenso nelle raccomandazioni in proposito.



## **VACCINAZIONI INDICATE**

<b>HBV</b>
<b>HAV</b>
<b>HPV:</b> femmine nate dopo il 01/01/1998 (se mai vaccinate prima) e maschi nati dopo il 01/01/2006 (se mai vaccinati prima), oltre che per tutti gli MSM, le TGW e le CSW, gli HIV-positivi e le donne trattate per lesioni di tipo CIN2+ o superiore, entro tre anni dal trattamento
<b>dTap</b>
<b>Antinfluenzale, COVID, MPR (o Varicella):</b> a seconda dei casi ed a giudizio del clinico
<b>Antipneumococcica:</b> indicata negli <u>epatopatici</u> e negli etilisti

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	HBV (1)	HPV (1)	HAV (1)
T1 (1 mese da T0)	HBV (2)	dT (richiamo)	(antinfluenzale)
T2 (2 mesi da T0)	HPV (2)		
T3 (6 mesi da T0)	HBV (3)	HPV (3)	HAV (2)

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

110. ECDC. Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs - 2023 update. Published online 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevention-and-control-infectious-diseases-among-people-who-inject-drugs-2023>

## UTENTI AMBULATORIO

### INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE (IST)

[TORNA ALL'INDICE](#)

#### CONTESTO

- La maggioranza degli utenti dei centri Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) è costituita da uomini che fanno sesso con uomini (MSM) con multipli partner occasionali, ai quali il più delle volte viene proposto l'utilizzo della Profilassi Pre-Esposizione (PrEP) per HIV (di seguito: "utenti PrEP"). Il loro profilo di rischio va tenuto presente nell'offerta vaccinale<sup>111-113</sup>; lo stesso vale per soggetti *transgender* o di genere non-binario.
- Il Piano Nazionale Prevenzione e Vaccini 2023-2025 (PNPV2325) raccomanda specifiche vaccinazioni per soggetti a rischio sessuale, rivolgendosi ad individui MSM ed ai soggetti dediti alla prostituzione (*commercial sex workers* - CSW). Non si sofferma, cioè, sugli individui - pur sempre a rischio - non-MSM e non-CSW, ai quali è comunque indicata l'offerta vaccinale (in regime di copagamento, fino ad evoluzioni normative).
- MSM e donne TGW (individui assegnati alla nascita al genere maschile, la cui identità di genere è femmina<sup>888</sup>) presentano un rischio aumentato di sviluppo di carcinoma anale, in particolare se concomita l'infezione da HIV. L'infezione da HPV è un fattore di rischio per progressione della displasia verso il carcinoma, sia a livello anale che cervicale<sup>114,115</sup>: un corretto *counselling* (comprensivo di eventuale vaccinazione) ed un *follow-up* dedicato sono raccomandati.
- Il PNPV2325 non raccomanda l'offerta della vaccinazione HPV ai CSW, tuttavia vi sono evidenze che suggeriscono un ruolo protettivo del vaccino HPV anche in individui con pregressa infezione o infezione in atto<sup>116</sup>.
- Diversi *clusters* di meningite meningococcica (in particolare B e C) sono stati riportati nella popolazione MSM in nazioni europee ed extraeuropee negli ultimi anni<sup>117-119</sup>. Sebbene il PNPV2325 non contenga l'offerta dei vaccini antimeningococcici, essa è da considerare (in copagamento, fino ad eventuali sviluppi normativi). Inoltre, studi retrospettivi di coorte hanno dimostrato un'efficacia del vaccino anti-meningococco B di tipo 4CMenB (non fHbp) nei confronti di *Neisseria gonorrhoeae*<sup>54,120</sup>. Questo – specialmente in un contesto di crescenti tassi di resistenza di gonococco agli antibiotici – è un motivo in più per proporre la vaccinazione meningococcica B con 4CMenB a tutti gli MSM ad elevato rischio espositivo (ad esempio utenti PrEP).
- Nel 2016-2017, in Europa e in alcune regioni italiane si è verificata un'epidemia di epatite A tra MSM, legata a rapporti oro-anali<sup>121</sup>. Questo ha portato all'indicazione da parte dell'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) della vaccinazione anti-HAV agli MSM, cosa che da allora è in vigore.
- A partire da maggio 2022 una epidemia di vaiolo delle scimmie ha coinvolto diversi Stati membri dell'UE/SEE ed extra-europei, inclusa l'Italia. Ben presto si è reso evidente che la modalità di trasmissione del virus era tramite attività sessuale e che le persone maggiormente coinvolte dall'infezione erano MSM<sup>122</sup>. Dall'agosto 2022 è stata avviata in Italia una campagna vaccinale,

---

<sup>888</sup>vedi [Identità di genere: glossario \(www.infotrans.it\)](#)



rivolta alla popolazione *target*<sup>hhh</sup>, con IMVANEX® (virus vivo non replicante MVA-BN, ceppo Ankara modificato), registrato per il vaiolo umano, ma efficace anche per il vaiolo delle scimmie.

## RACCOMANDAZIONI

- È di estrema importanza che le vaccinazioni siano prese in considerazione, discusse con gli utenti ed effettuate già in ambulatorio IST, per massimizzare l'adesione ed evitare la dispersione, che invece si avrebbe (per ragioni di stigma), col rinvio ai servizi vaccinali territoriali.
- Non c'è nessuna controindicazione a somministrare nella stessa seduta una dose di vaccino assieme ad una dose di antibiotico orale o parenterale (per le IST). La somministrazione di una prima dose di vaccino non altera il risultato degli esami di *screening* microbiologico per le IST.

## VACCINAZIONI INDICATE

Vaccino	Raccomandazioni PNPV23-25	Valutare se in co-pagamento
<b>HBV</b>	CSW e MSM	Tutti gli altri, se non protetti
<b>HAV</b>	MSM (TGW)	Altri (in part. CSW)
<b>HPV</b>	MSM (TGW)	Altri (in part. CSW)
<b>HMPX:</b> se vaccinazione primaria (soggetti ≤45 anni età, mai vaccinati in precedenza): 2 dosi separate di un mese; se richiamo vaccinale (soggetti > 45 anni o soggetti già vaccinati in passato con almeno 1 dose di qualsiasi vaccino antivaiolo): singola dose.	MSM, TGW	-
<b>Anti-meningococcica:</b>  – MenB (meglio se con 4CMenB, per azione anche su <i>N.gonorrhoeae</i> )  – MCV4	-	MSM, TGW

<sup>hhh</sup>Gay, transgender, bisessuali e altri uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM) e con:

- i) storia recente (ultimi 3 mesi) con più partner sessuali e/o
- ii) partecipazione a eventi di sesso di gruppo e/o
- iii) partecipazione a incontri sessuali in locali/*club/cruising/saune* e/o
- iv) recente infezione sessualmente trasmessa (almeno un episodio nell'ultimo anno) e/o
- v) abitudine alla pratica di associare gli atti sessuali al consumo di droghe chimiche (*chemsex*)

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino 1</b>	<b>Vaccino 2</b>	<b>Vaccino 3</b>	<b>Vaccino 3</b>
T0	HBV (1)	HPV (1)	HAV (1)	HMPX (1)
T1 (1 mese da T0)				HMPX (2)
T2 (2 mesi da T0)	HBV (2)	HPV (2)		
T3 (6 mesi da T0)	HBV (3)	HPV (3)	HAV (2)	

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

54. Raccagni AR, Galli L, Spagnuolo V, et al. Meningococcus B Vaccination Effectiveness against Neisseria gonorrhoeae Infection in People Living with HIV: a Case-control Study. Sex Transm Dis. Published online January 13, 2023. doi:10.1097/OLQ.0000000000001771

111. Mayer KH, Bekker LG, Stall R, Grulich AE, Colfax G, Lama JR. Comprehensive clinical care for men who have sex with men: an integrated approach. The Lancet. 2012;380(9839):378-387. doi:10.1016/S0140-6736(12)60835-6

112. Wilkin T. Primary Care for Men Who Have Sex with Men. Solomon CG, ed. N Engl J Med. 2015;373(9):854-862. doi:10.1056/NEJMcp1401303

113. Notes from the Field: Serogroup C Invasive Meningococcal Disease Among Men Who Have Sex With Men—New York City, 2010-2012. JAMA. 2013;309(12):1224. doi:10.1001/jama.2013.109

114. Leeds IL. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. World J Gastrointest Surg. 2016;8(1):41. doi:10.4240/wjgs.v8.i1.41

115. Albuquerque A, Nathan M, Cappello C, Dinis-Ribeiro M. Anal cancer and precancerous lesions: a call for improvement. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(4):327-334. doi:10.1016/S2468-1253(20)30304-6

116. Goldstone SE. Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: Learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials. Hum Vaccines Immunother. 2023;1 (1):2184760. doi:10.1080/21645515.2023.2184760

117. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(9):1-41. doi:10.15585/mmwr.rr6909a1

118. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1-187. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1

119. ECDC. Invasive meningococcal disease among men who have sex with men. Published online June 1, 2013. /www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-invasive-meningococcal-disease-among-MSM.pdf

120. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. The Lancet. 2017;390(10102):1603-1610. doi:10.1016/S0140-6736(17)31449-6

121. ECDC. Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Published online 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2>

122. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries — April–June 2022. N Engl J Med. 2022;387(8):679-691. doi:10.1056/NEJMoa2207323



## Vaccinazioni/prodotti

[VAI ALL'INDICE DELLE CONDIZIONI DI RISCHIO](#)

[VAI ALLE F.A.Q.](#)

- [ANTI-DIFTERIA-TETANO-PERTOSSE \(DTaP, dTap\)](#)
- [ANTI-MORBILLO-PAROTITE-ROSOLIA \(MPR\)](#)
- [ANTI-VARICELLA](#)
- [ANTI-ZOSTER](#)
- [ANTI-PNEUMOCOCCO](#)
- [ANTI-MENINGOCOCCO](#)
- [ANTI-HAEMOPHILUS](#)
- [ANTI-PAPILLOMAVIRUS \(HPV\)](#)
- [ANTI-INFLUENZALE](#)
- [ANTI-VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE \(RSV\)](#)
- [ANTI-COVID-19](#)
- [ANTI-EPATITE A \(HAV\)](#)
- [ANTI-EPATITE B \(HBV\)](#)
- [ANTI-MONKEYPOX \(HMPX\)](#)

# ANTI-DIFTO-TETANO-PERTOSSE (DTaP, dTap)

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

### Difterite

- La difterite è una malattia infettiva causata dall'esotossina di *Corynebacterium diphtheriae*, un bacillo Gram-positivo. Le manifestazioni cliniche sono a carico del tratto respiratorio (le più tipiche), oppure cutanee. La trasmissione è respiratoria o per contatto (con le lesioni cutanee o gli oggetti contaminati).
- La vaccinazione nell'infanzia ha progressivamente ridotto i casi di malattia a partire dagli anni '40 del 1900; tuttavia, negli ultimi anni, è stato segnalato un numero insolitamente elevato di casi di difterite in Europa (391 solo nel 2022) in soggetti richiedenti asilo, rifugiati o migranti provenienti da Paesi con coperture vaccinali non soddisfacenti.
- Il vaccino contro la difterite è a base di tossoide difterico, un preparato di tossina difterica acellulare inattivata con formaldeide, che stimola la produzione di anticorpi antitossina. Il tossoide difterico è solitamente adsorbito su un adiuvante (fosfato o idrossido di alluminio) per aumentarne l'immunogenicità. Esistono preparati con diversa dose di tossoide: maggiore per la somministrazione nell'infanzia (*D*) e minore per la somministrazione in età adulta (*d*). Livelli di antitossina circolanti superiori a 0.01 UI/mL sono protettivi. Gli studi su bambini e adulti dimostrano che 3 dosi di vaccino sono sufficienti per raggiungere livelli protettivi di antitossina nel 99% dei soggetti vaccinati. Tuttavia, la protezione tende a ridursi e circa il 20-60% degli adulti non hanno livelli protettivi: sono indicate dosi *booster*.

### Tetano

- Il tetano è una patologia del sistema nervoso causata dalla tossina tetanica (tetanospasmina), prodotta dalla forma vegetativa di *Clostridium tetani*, un batterio Gram-positivo anaerobio obbligato e sporigeno. I pazienti con il tetano generalizzato presentano tipicamente una contrazione tonica dei muscoli scheletrici e spasmi muscolari intensi, intermittenti e dolorosi. La malattia si sviluppa in seguito alla contaminazione, con le spore di *C. tetani*, di tessuti danneggiati.
- Nei Paesi con risorse economiche elevate, i casi di tetano sono sporadici grazie alla vaccinazione universale nell'infanzia (50 casi in Europa nel 2021). La maggior parte dei pazienti con tetano non ha ricevuto un ciclo vaccinale completo oppure non ha ricevuto una profilassi adeguata in seguito alla contaminazione di una ferita.
- Il vaccino contro il tetano (*T*) è a base di tossoide tetanico, un preparato di tetanotossina acellulare inattivata con formaldeide, che stimola la produzione di anticorpi antitossina. Il tossoide tetanico viene adsorbito su un adiuvante di sale di alluminio per aumentarne l'immunogenicità. Livelli di antitossina circolanti superiori a 0.5 UI/mL sono protettivi. Dopo il ciclo vaccinale primario dell'infanzia-adolescenza, l'immunità si riduce progressivamente nel tempo (i livelli di antitossina si riducono del 50% ogni 10 anni), per cui sono necessarie delle dosi *booster*.
- La malattia non dà luogo ad una immunità protettiva, per cui chi guarisce dal tetano deve comunque essere vaccinato.

### Pertosse

- La pertosse è una patologia respiratoria causata da *Bordetella pertussis*, un cocco-bacillo Gram-negativo, il cui unico *reservoir* è l'uomo. Essa è in grado di produrre numerosi fattori di virulenza (tra cui alcune tossine). La classica presentazione clinica della pertosse include parossismi di tosse violenta, un "urlo inspiratorio" a glottide chiusa ed il vomito alla fine dell'accesso. La trasmissione è respiratoria, attraverso *droplets* aerosolizzate.
- Nonostante la vaccinazione universale nell'infanzia, il numero dei casi di pertosse è in aumento e solitamente si verificano delle epidemie ogni 3-5 anni. Nel 2018, in Europa, sono stati notificati



oltre 35.000 casi, soprattutto in bambini di età inferiore ad un anno. Adolescenti e adulti, in cui l'immunità cala nel tempo, rappresentano una delle principali fonti di infezione per i soggetti non ancora vaccinati o troppo piccoli per aver completato il ciclo primario.

- Il vaccino per la pertosse utilizzato in Italia è quello acellulare, ovvero un preparato che contiene componenti purificate di *B. pertussis* (tossina pertussica inattivata, in combinazione con altri fattori di virulenza come l'emoagglutinina filamentosa, gli antigeni delle fimbrie e la pertactina). Esistono diversi preparati: a dose di antigeni maggiore, per la somministrazione nell'infanzia (*ap*), e minore, per la somministrazione in età adulta (*ap*). Il vaccino ha un'efficacia fino all'85% nel prevenire la pertosse ma l'immunità si riduce progressivamente nel tempo, soprattutto a partire da 6 anni dopo la somministrazione dell'ultima dose del ciclo vaccinale (motivo per il quale sono necessarie delle dosi *booster* dopo la vaccinazione primaria).

## **RACCOMANDAZIONI**

- Il ciclo vaccinale primario per difterite-tetano-pertosse viene eseguito nell'infanzia (3 dosi nel primo anno di vita, seguite da un richiamo a 5 anni e uno ulteriore tra 12 e 18 anni).
- In età adulta sono consigliate dosi *booster* ogni 10 anni (preferibilmente con dTap, che con dT) per tutta la vita.
- Se dTap non è stato somministrato in precedenza o se il paziente adulto non è completamente vaccinato, dovrebbe ricevere una dose di dTap come prima dose di richiamo.
- Gli adulti non vaccinati devono eseguire la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da: una dose di dTap, seguita da una dose di dT dopo 4 settimane e una terza dose di dT dopo 6-12 mesi dalla seconda. I successivi *booster* con dT devono essere effettuati ogni 10 anni per tutta la vita e dTap viene preferito.
- La formulazione adulta dTap/dT si può utilizzare a partire dai 4 anni di età.
- In caso di ferita a rischio, il richiamo deve essere anticipato, se l'ultimo richiamo risale a meno di 5 anni (si può usare indifferentemente dTap, dT o TT). In caso di ferita ad elevato rischio o ultimo richiamo da oltre 10 anni, insieme al richiamo verrà anche somministrata (in altra sede) una dose di Ig antitetaniche da 250 UI (500 UI per ferite ad elevato rischio).
- In caso di ferite a rischio, in pazienti immunodepressi (in particolare, quando in terapia con anti-CD20), la somministrazione di Ig antitetaniche è sempre indicata, insieme al richiamo.

## **PRODOTTI DISPONIBILI** (registrati per l'adulto)

IMOVAX TETANO®	TT (monocomponente)
DIFTETALL®	dT (bivalente)
BOOSTRIX®	dTap (trivalente)
TRIAxis®	dTap (trivalente)
TRIBACCINE®	dTap (trivalente)

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Ciclo primario nell' adulto:

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	dTap
T1 (+ 4 sett da T0)	dT o dTap
T2 (+6-12 mesi da T1)	dT o dTap

A seguire, *booster* con dT ogni 10 anni (scegliere dTap almeno una volta se non utilizzato nel ciclo primario).



## ANTI-MORBILLO-PAROTITE-ROSOLIA (MPR) e ANTI-MORBILLO-PAROTITE-ROSOLIA-VARICELLA (MPRV)

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

#### MORBILLO

- Secondo l'ultimo report della Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, relativo ai dati del 2020, l'Italia è tra i 14 Paesi della Regione dove il morbillo continua ad essere endemico<sup>iii</sup>. L'eliminazione di morbillo e rosolia dal territorio nazionale un obiettivo specifico del Piano Nazionale Prevenzione Vaccini.
- Insieme alla varicella, il morbillo è una delle malattie più contagiose, con un tasso di attacco superiore al 90% ed un R0 di 12-18. Il contagio avviene per contatto interumano diretto (saliva, *droplets*) e per via aerea (nuclei delle goccioline): il virus rimane infettivo per circa 2 ore nell'aria chiusa di una stanza dove sia stato un paziente contagioso e sulle superfici raggiunte dalle sue secrezioni respiratorie. L'incubazione può arrivare a 21 gg. La contagiosità inizia 4 gg prima che si sviluppi il *rash* e perdura sino a 4 gg dopo (la contumacia può essere rimossa dopo 4 gg dall'apparizione del *rash*). Nei luoghi di cura è indicato isolare i pazienti in stanze a pressione negativa (se disponibili); inoltre il personale che li assiste dovrebbe essere immune per morbillo.
- Il morbillo è estremamente pericoloso: nei paesi a risorse limitate si associa ad un tasso di mortalità del 25%. In ogni caso, anche nei paesi a risorse non-limitate, si accompagna ad un 40% di complicazioni (otite, polmonite, encefalite), più frequenti nei bambini. Inoltre, può complicarsi 7-11 anni dopo con lo sviluppo di pan-encefalite sclerosante subacuta (PESS)<sup>jjj</sup> ed è in grado di indurre uno stato non ben compreso di immunodepressione post-infettiva, che può perdurare fino a 2-3 anni dopo la malattia, portando alla perdita di anche il 40% del repertorio anticorpale<sup>123,124</sup>. Questo effetto immunodepressivo non si verifica dopo la vaccinazione.
- Il virus del morbillo non è teratogeno, ma un morbillo in gravidanza si può complicare con prematurità, aborto spontaneo o morte intrauterina. Inoltre, il morbillo in gravidanza si associa ad un più elevato tasso di complicazioni. In caso sia contratto dalla gestante negli ultimi 10 gg prima del parto, è possibile un morbillo congenito nel neonato, con una mortalità del 27%.
- Il vaccino vivo per morbillo è disponibile dal 1963, in Italia dal 1976. È obbligatorio dal 2017 per tutti i nuovi nati (Decreto "Lorenzin")<sup>kkk</sup>.

#### ROSOLIA

- Il problema principale è legato alla rosolia congenita (*congenital rubella syndrome* – CRS), che si associa a numerose e gravi complicazioni. In Italia è stato segnalato un caso di CRS nel 2016, uno nel 2017 e nessun caso negli anni 2018-2020. L'eliminazione di morbillo e rosolia dal territorio nazionale è un obiettivo specifico del Piano Nazionale Prevenzione Vaccini.
- I bambini con CRS possono eliminare virus fino a un anno dopo la nascita. Nei casi non-congeniti la trasmissione si ha dai 7 gg prima ai 7 gg dopo l'apparire del *rash*, ma il 20-50% dei contagi avvengono a partire da casi indice subclinici.

---

<sup>iii</sup> [Morbillo, indicazioni operative per la gestione dell'epidemia in atto \(salute.gov.it\)](#)

<sup>jjj</sup> Rischio di PESS da 1 su 10.000, a 1 su 100.000 infezioni, ma fino a 1/600 dei casi se morbillo contratto nel primo anno di vita

<sup>kkk</sup> DL del 07/06/2017 n.73 e successiva legge di conversione

## PAROTITE

- Sintomatica nei 2/3 dei casi. Meno contagiosa di morbillo. Non teratogena, può associarsi ad abortività o prematurità se contratta in gravidanza.

## PRODOTTI DISPONIBILI

- Il vaccino MPR nella versione attualmente in uso è disponibile dal 1979, MPRV dal 2005.
- In un soggetto immunocompetente, una sola dose di MPR è sufficiente per l'immunità verso rosolia (efficacia del 97%) e discretamente efficace verso morbillo (93%) e parotite (78%). Per questo, per prevenire il morbillo sono raccomandate 2 dosi, ad almeno 28 gg di distanza (non ci sono limiti di tempo al di là dei quali somministrare la seconda dose – due dosi hanno efficacia del 97% per morbillo e dell'88% per parotite)<sup>125 III</sup>, anche se in un individuo non immunodepresso e non particolarmente a rischio (ad esempio non in un lavoratore sanitario) una sola dose può essere considerata sufficiente.
- È ovviamente controindicata la somministrazione di MPR a chi abbia una storia di anafilassi dopo una precedente dose. Non vi sono controindicazioni a somministrare MPR in pazienti allergici alle uova.
- Un *rash* da vaccino si può verificare fra il quinto ed il dodicesimo giorno dalla prima dose (3%). Non sono descritti casi di trasmissione di virus vaccinale a contatti immunodepressi, nemmeno in questi casi di *rash*.
- Solitamente le reazioni nel punto di inoculo sono più frequenti in occasione della seconda dose (17% vs. 43%), mentre le reazioni sistemiche sono più frequenti dopo la prima (25%) e di solito si osservano dopo alcuni giorni dall'inoculo, essendo legate alla replicazione del virus vaccinale.
- Le reazioni sistemiche dopo MPRV sono più frequenti e severe che dopo MPR, tanto che alcuni raccomandano il prodotto combinato solo per le seconde dosi.
- Sono possibili rari casi di trombocitemia da MPR/V (1/40.000 dosi): si raccomandano precauzioni in caso di soggetti noti per trombocitopenia o porpora traombocitopenica. Sono possibili rari casi di parotite da vaccino o di artrite da vaccino (l'artrite è una manifestazione tipica dell'infezione naturale da rosolia).
- La vaccinazione con MPR/V è controindicata in gravidanza ed una donna in età fertile deve evitare la gravidanza fino ad un mese dopo averne ricevuto una dose. In ogni caso la vaccinazione accidentale in corso di gravidanza non è una ragione per interromperla, poiché non sono mai stati osservati casi di CRS da vaccino. Non vi sono problemi con l'allattamento.
- Trattandosi di un vaccino a base di virus vivi attenuati, MPR/V è controindicato in caso di immunodepressione: un trattamento immunodepressivo deve essere sospeso per un tempo congruo prima del vaccino ed/od introdotto almeno 4-6 sett dopo una dose di MPR/V. (Precauzione nei soggetti con familiarità per patologie congenite dell'immunità).
- Per chi sia in trattamento sostitutivo cronico con Ig, è opportuno somministrare il vaccino MPR/V a debita distanza da una somministrazione di Ig (idealmente dopo 5-6 mesi dall'ultima, ma se terapia non sospendibile, almeno 15 gg prima della successiva: è pur vero che – fintantoché un soggetto riceve Ig sostitutive è automaticamente protetto per morbillo, quindi il problema può essere rinviato).
- MPR causa falsa negatività dei test IGRA per la TB, che quindi devono essere rinviati ad almeno un mese dopo una dose di MPR (l'intradermorazione di Mantoux può essere eventualmente inoculata il giorno stesso del vaccino).
- In caso di TB in fase attiva non in trattamento, MPR è controindicato perché può provocarne una esacerbazione.

---

<sup>III</sup> Vedi anche [sito web dei CDC USA](#) (consultato *online* il 04/11/24).



PRIORIX<sup>®</sup>, M-M-RVAXPRO<sup>®</sup> - vaccino trivalente vivo attenuato per morbillo, parotite, rosolia.

PRIORIX TETRA<sup>®</sup>, PROQUAD<sup>®</sup> - vaccino quadrivalente vivo attenuato per morbillo, parotite, rosolia, varicella.

## RACCOMANDAZIONI

- A chiunque, di qualsiasi età, non sia immune per morbillo o rosolia, deve essere proposta la vaccinazione, se non controindicata. La cosa vale, in particolare, per le donne non immuni in età fertile (per la prevenzione della rosolia congenita). Le puerpere non immuni per rosolia dovrebbero essere vaccinate con una dose di MPR prima della dimissione dall'ospedale (l'allattamento non è una controindicazione). Se non immuni, i lavoratori in ambito sanitario vanno vaccinati con 2 dosi di MPR.

### DEFINIZIONE DI IMMUNITA' A MORBILLO

- I CDC USA considerano automaticamente immuni per morbillo tutti i soggetti:
  - nati prima del 1957;
  - con nozione (documentata) di una precedente vaccinazione o la storia documentata della malattia, anche in presenza di titoli anticorpali non più dosabili (infatti, gli anticorpi tendono a calare col tempo, specialmente dopo la vaccinazione infantile, ma questo non esclude la presenza di una memoria immunologica - "*Once immune, always immune*");
  - quanti abbiano anticorpi dimostrabili (va considerato che una recente somministrazione di emoderivati - in particolare immunoglobuline - può rendere questi test falsamente positivi).
- Per i soggetti immunodepressi è sempre opportuno verificare l'immunità tramite il dosaggio degli anticorpi: una eventuale negatività in presenza di storia di vaccinazione può indicare la somministrazione di una dose aggiuntiva di vaccino, se non controindicato.
- Idealmente due dosi di vaccino devono essere somministrate ad una distanza di almeno 28 gg, ma tra le due dosi possono passare anche molti anni e non vi sono controindicazioni a completare la vaccinazione con una seconda dose di un prodotto diverso dal primo.
- Per motivazioni analoghe, in caso di urgenza ad introdurre una terapia immunodepressiva, anche una sola dose di vaccino può conferire un beneficio sostanziale in termini di protezione per morbillo.
- In caso di focolai epidemici di morbillo, è raccomandato offrire la vaccinazione a tutti i soggetti suscettibili entro 72 h dal contatto indice (in questo caso, possono essere vaccinati i bambini a partire dal 6 mesi di vita: nel caso, però, la dose di vaccino ricevuta prima dell'anno non viene considerata "valida" ed i bambini in questione dovranno successivamente ricevere altre due dosi di vaccino MPR<sup>mmm</sup>). Chi abbia precedentemente ricevuto già una dose di MPR, può completare la vaccinazione con la seconda dose. I bambini fino a 6 mesi sono considerati protetti dagli anticorpi materni ricevuti per via transplacentare.

<sup>mmm</sup> Circolare ministeriale dell'aprile 2017 (consultata online il 04/11/24).

- Non sono indicati interventi profilattici in caso di esposizione a rosolia o parotite epidemica.
- Nel caso in cui i soggetti esposti al morbillo siano soggetti gravemente immunodepressi o donne gravide, è possibile attuare una profilassi post-esposizione con Ig policlonali (non esistono Ig specifiche anti-morbillo in commercio), preferibilmente entro 72 h dal contatto ed al massimo entro 6 gg. Le immunoglobuline, in caso di avvenuto contagio, allungano il periodo di incubazione, che può arrivare ad un mese; una successiva vaccinazione con MPR, poi, per avere effetto, deve essere effettuata almeno 6 mesi dopo un trattamento con Ig.
- La dose di Ig policlonali consigliata dai CDC è 0.5 mL/Kg per via i.m. (fino a massimo 15 mL): per chi pesi più di 30 Kg può essere più sicuro ricorrere alla somministrazione e.v. alla dose di 100-400 mg/Kg<sup>126</sup>.
- Non è indicata la somministrazione di Ig in chi sia già in terapia cronica sostitutiva con Ig e ne abbia ricevuta una dose nelle ultime 3 settimane. Se più di 3 settimane sono trascorse, può ricevere una dose extra.
- Anche i bambini al di sotto di 6 mesi (cioè non vaccinabili), che siano stati esposti ad un caso di morbillo e che siano nati da una donna non immune (tipicamente nel caso in cui la madre sviluppa morbillo nei primi 6 mesi dopo il parto) sarebbero da profilassare con Ig.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	MPR (1) o MPRV (1)
T1 (+4 sett* da T0)	MPR (2) o MPRV (2)

\* - meglio almeno 6 settimane tra le due dosi, in caso si utilizzi MPRV

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

123. Mina MJ, Metcalf CJE, De Swart RL, Osterhaus ADME, Grenfell BT. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*. 2015;348(6235):694-699. doi:10.1126/science.aaa3662

124. Mina MJ, Kula T, Leng Y, et al. Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens. *Science*. 2019;366(6465):599-606. doi:10.1126/science.aay6485

125. Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, LeBaron CW. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students—Iowa, 2006. *Vaccine*. 2008;26(29-30):3601-3607. doi:10.1016/j.vaccine.2008.04.075

126. National Advisory Committee on Immunization (NACI), Tunis M, Salvadori M, Dubey V, Baclic O. Updated NACI recommendation for measles post-exposure prophylaxis. *Can Commun Dis Rep*. 2018;44(9):226-230. doi:10.14745/ccdr.v44i09a07



## ANTI-VARICELLA

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- La vaccinazione anti-varicella è obbligatoria per legge in Italia dal 2017 (Decreto “Lorenzin”<sup>nnn</sup>), con una prima dose nel secondo anno di vita ed un richiamo a 5-6 anni, anche se fin dal 2003 alcune regioni (fra cui non era inclusa la Lombardia) avevano già introdotto questa obbligatorietà.
- La varicella è una delle malattie più contagiose, con un tasso di attacco del 90%. Il contagio avviene per contatto interumano diretto (saliva, *droplets* o liquido delle vescicole) e per via aerea (nuclei delle goccioline), oltre che per via ematica e verticale. La contagiosità inizia 1-2 gg prima che si sviluppino il *rash* e perdura sino alla sua evoluzione crostosa (che è anche il momento in cui si può interrompere la contumacia). Nei luoghi di cura è indicato isolare i pazienti in stanze a pressione negativa (se disponibili); inoltre il personale che li assiste dovrebbe essere immune per varicella.
- Si considera “esposizione” al contagio un contatto ravvicinato, occorso per almeno 5', al chiuso, oppure – nei luoghi di cura – l'aver condiviso la stanza con un caso.
- Nei soggetti adulti il tasso di complicazioni, in particolare polmonite virale, è maggiore che nei bambini.
- I pazienti severamente immunocompromessi sono a rischio di sviluppare una varicella progressiva, con un interessamento viscerale (polmonite, miocardite, epatite, encefalite, DIC) ed una prolungata eliminazione del virus (oltre i 7 giorni).
- La gravidanza rappresenta un momento estremamente critico, in caso di primo-infezione da VZV (invece, non c'è nessun problema con zoster): infatti, l'1% delle gravidanze complicate da varicella nel corso del 1° o del 2° trimestre, esitano in varicella congenita, con possibilità di malformazioni agli arti od al SNC. Invece, l'infezione acquisita nel *peri-partum* (da 5 giorni prima a 2 gg dopo il parto) può portare alla varicella neonatale, che è estremamente rischiosa per via dell'elevato titolo virale. Il neonato, infatti, non dispone della protezione immunitaria assicurata dal passaggio transplacentare dagli anticorpi materni (dato che non hanno fatto in tempo a svilupparsi). Il tasso di mortalità è del 30% e si riduce al 7%, con le cure mediche adeguate. In generale, poi, la varicella è sempre pericolosa per la donna gravida, esponendola ad un più elevato rischio di complicazioni (in particolare, polmonite).
- Per i soggetti immunocompromessi e per le donne gravide è possibile attuare una profilassi post-esposizione con Ig purificate anti-VZV da *pool* di donatori (VZV-Ig: Vari-tect®)<sup>ooo</sup>. La somministrazione di VZV-Ig allunga il periodo di incubazione, che può arrivare ad un mese; la vaccinazione antivariella, per avere effetto, deve essere effettuata almeno 5 mesi dopo un trattamento con VZV-Ig. Chi è in terapia sostitutiva cronica con Ig, può fare a meno delle VZV-Ig, se

---

<sup>nnn</sup> DL del 07/06/2017 n.73 e successiva legge di conversione

<sup>ooo</sup> Disponibile in diversi dosaggi, tutti con concentrazione di 25 UI/mL: la dose profilattica è di 5-25 UI/Kg di peso (massimo 625 UI), va somministrata per via e.v. entro 96 h dall'esposizione (96 h è quanto indicato in scheda tecnica, ma CDC dice entro 10 gg (vedi: [Chickenpox \(Varicella\) for Healthcare Professionals | CDC](#)). Il prodotto è registrato per l'utilizzo nei soggetti immunodepressi di qualsiasi età, per i neonati esposti a varicella *peri-partum*, per i neonati prematuri (< 28 sett di età gestazionale) e per quelli di peso alla nascita < 1 Kg (in questi due ultimi casi, indipendentemente dal fatto che la madre fosse immune per varicella).

l'ultima dose di Ig è stata somministrata da 3 settimane. In caso di carenza di VZV-Ig è possibile utilizzare Ig umane policlonali.

- È possibile anche utilizzare aciclovir come profilassi post-esposizione, a partire da 7 gg dopo l'esposizione e per una settimana, con l'intento di contenere la viremia primaria<sup>127</sup> (aciclovir è considerato in categoria FDA "B" per l'utilizzo in gravidanza).
- Per i soggetti immunocompetenti, invece, potendo l'incubazione estendersi fino a 21 gg, ha senso proporre una vaccinazione post-esposizione (entro 5 gg da essa), con una efficacia stimata del 62% (79% verso malattia moderato-severa)<sup>128</sup>. Questo ovviamente non vale per le donne gravide.

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

- Tutti i vaccini attualmente disponibili per varicella sono vivi attenuati, basandosi sul ceppo virale Oka (dal nome del bambino giapponese, da cui fu preso il virus, poi attenuato attraverso passaggi seriatati in colture cellulari). I primi prodotti di vaccino antivariella (VAR) sono stati registrati nel 1995.
- L'efficacia di una sola dose di vaccino è del 76-86% nel prevenire l'infezione da VZV, ma del 95% nei confronti della varicella severa. Dopo due dosi l'infezione è prevenuta nel 98% dei casi.
- Nei rari casi di varicella in soggetti vaccinati (*breakthrough infection*), la malattia ha di solito un decorso lieve, con un basso numero di lesioni cutanee (più spesso maculo-papule, che vescicole, e solitamente < 50) ed una conseguente minore contagiosità.
- Diversa dalla *breakthrough infection* è l'eventuale "varicella da virus vaccinale": si tratta di rare forme in cui la replicazione del virus vaccinale attenuato può essere particolarmente importante ed arrivare a dare un vero e proprio esantema. Solo in caso di esantema è indicato che il soggetto vaccinato sia allontanato da eventuali conviventi immunodepressi (fratelli, compagni di classe...).
- Trattandosi di un virus vivo, anche il virus vaccinale, come quello *wild-type*, stabilisce una latenza nei gangli: si tratta dell'unico vaccino esistente, con questa caratteristica. Di conseguenza, sono possibili casi di zoster in soggetti vaccinati, verosimilmente da riattivazione del virus vaccinale, per cui vi sarebbe indicazione a vaccinare, con vaccini anti-zoster, anche chi sia stato vaccinato per varicella e non abbia mai sviluppato una *breakthrough infection*.
- Il **marker surrogato di efficacia vaccinale** è la sierologia anti-VZV IgG.
- I vaccini anti-varicella disponibili sono registrati per l'utilizzo dopo l'anno di vita, ma in condizioni di vaccinazione post-esposizione sono stati utilizzati anche in bambini di 9 mesi<sup>129</sup>, senza problemi.

VARIVAX®, VARILIX® - vaccino monovalente vivo attenuato per varicella
PRIORIX TETRA®, PROQUAD® - vaccino quadrivalente vivo attenuato per morbillo, parotite, rosolia, varicella

## **RACCOMANDAZIONI**

- A chiunque, di qualsiasi età (dopo il primo anno di vita), non immune per varicella, deve essere proposta la vaccinazione, se non è controindicata.

### DEFINIZIONE DI IMMUNITA' A VARICELLA

- Oltre alla positività delle IgG anti VZV, è riconosciuto come criterio valido, per considerare già immune un paziente, la nozione (documentata) di una precedente vaccinazione o la storia



documentata della malattia (infatti, gli anticorpi tendono a calare col tempo, specialmente dopo la vaccinazione infantile, ma questo non esclude la presenza di una memoria immunologica).

- Chi è stato identificato come VZV-immune una volta, lo è per sempre (*Once immune, always immune*).
- La somministrazione di emoderivati può dare una falsa positività delle VZV IgG.
- I CDC USA considerano automaticamente immuni per varicella tutti i soggetti nati prima del 1980 (ma per i soggetti immunodepressi è comunque consigliata verifica degli anticorpi).
- Andrebbero comunque vaccinati gli individui che hanno contratto la varicella nei primi 6 mesi di vita, allorché l'interferenza con gli anticorpi materni potrebbe avere impedito lo sviluppo di una immunità protettiva.
- Una sola dose di vaccino è sufficiente a prevenire l'85% dei casi di varicella ed il 100% delle varicelle gravi (nei bambini immunocompetenti)<sup>130</sup>: in caso di scarsità di tempo, nell'urgenza di introdurre una terapia immunodepressiva, anche una sola dose di vaccino può conferire un beneficio sostanziale (purché almeno a 4 settimane da essa, cfr. *infra*).
- Idealmente due dosi di vaccino devono essere somministrate ad una distanza di almeno 28 gg, ma tra le due dosi possono passare anche molti anni.
- Non vi sono controindicazioni a completare la vaccinazione con una seconda dose di un prodotto diverso dal primo.
- Il vaccino anti-zoster vivo attenuato (LZV, ora non più in uso), contiene circa 10 volte la quantità di virus vaccinale del vaccino anti-varicella, per cui la sua somministrazione accidentale ad un soggetto non immune per varicella ne determinerà l'immunizzazione anche verso quest'ultima, benché al prezzo di effetti collaterali sicuramente maggiori. Invece, non è dimostrato che il vaccino inattivo anti-zoster (RZV) sia protettivo verso l'infezione primaria da varicella.
- La somministrazione del vaccino anti-varicella nei soggetti immunocompromessi è assolutamente controindicata: le principali linee guida raccomandano di osservare un intervallo di almeno 4 settimane (meglio 6) prima di indurre una grave immunodepressione, dopo la somministrazione del vaccino, per non incorrere nel rischio di malattia vaccinale. Le immunodeficienze congenite vanno valutate caso per caso.
- Altra controindicazione (relativa) è un recente (ultime 20 settimane) trattamento con Ig umane o prodotti che le contengano (esempio plasma): infatti la probabile presenza al loro interno di Ig neutralizzanti verso il virus vaccinale, impedirebbero la replicazione *in vivo*, necessaria alla induzione di una risposta immune.
- Un trattamento (anche profilattico a bassa dose) con aciclovir deve essere sospeso da almeno 24 h prima, fino a 14 gg dopo la somministrazione del vaccino, per consentirne la replicazione *in vivo*.
- L'uso in corso di gravidanza è controindicato: la gravidanza deve essere rinviata ad almeno 1 mese dopo il vaccino (3 mesi, secondo scheda tecnica). L'allattamento non controindica la vaccinazione, anzi: le puerpere non immuni devono essere vaccinate dopo il parto, idealmente prima della dimissione.
- Gli effetti collaterali principali sono legati alla necessaria replicazione del virus vaccinale: un'affezione febbrile (con possibile lieve esantema maculo-papulare, raramente vescicolare), legata alla replicazione del virus, si manifesta di solito dopo circa 7 gg dalla vaccinazione (diversamente dalle reazioni febbrili ai vaccini inattivi, che si osservano di solito nelle 24-48 h successive).
- Considerato il rischio (molto teorico) di sindrome di Reye (in bambini ed adolescenti), è proibito trattare tali sintomi con ASA o derivati: l'unico farmaco sintomatico da utilizzare è il paracetamolo. I

pazienti che siano già in terapia cronica con ASA, per ragioni di prevenzione cardiovascolare, non corrono alcun rischio di sindrome di Reye.

- La vaccinazione con VAR è stata riportata come causa di falsa negatività del test IGRA per la TB, che quindi non è affidabile nelle 4 settimane successive ad una dose di vaccino. Per lo stesso motivo, è controindicata la vaccinazione di soggetti con TB attiva non in trattamento.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	VAR (1) o MPRV (1)
T1 (+4 sett <sup>¥</sup> da T0)	VAR (2) o MPRV (2)

¥ - meglio almeno 6 settimane tra le due dosi, in caso si utilizzi MPRV

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

127. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsuen C. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact: *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(12):1162-1165. doi:10.1097/00006454-199712000-00012

128. Brotons M, Campins M, Méndez L, et al. Effectiveness of Varicella Vaccines as Postexposure Prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(1):10-13. doi:10.1097/INF.0b013e3181b36022

129. Kanra G, Ceyhan M, Özmert E. Safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in 9-month-old children. *Pediatr Int.* 2000;42(6):674-677. doi:10.1046/j.1442-200x.2000.01300.x

130. Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20153741. doi:10.1542/peds.2015-3741



## ANTI-ZOSTER

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- La riattivazione di VZV dà luogo solitamente ad uno zoster mono-dermatomero, ma non sono impossibili manifestazioni più importanti (multi-dermatomeriche o addirittura disseminate, oppure protratte per diverse settimane – negli ospiti immunodepressi; oftalmiche – con danno visivo conseguente; encefalitiche, con o senza vasculite associata). Inoltre la nevralgia post-herpetica può risultare estremamente invalidante, per mesi o anni. È raro ma possibile uno *zoster sine herpete*<sup>131</sup>.
- L'incidenza di zoster nella popolazione generale aumenta con l'età: essa quindi è in aumento già solo per l'allungarsi dell'attesa di vita. Inoltre, sono sempre più numerosi i pazienti affetti da una qualche forma di immunodepressione. Infine, da quando è stata introdotta la vaccinazione obbligatoria per varicella, vi è minore circolazione del virus *wild-type*, il che fa sì che gli adulti abbiano meno occasioni di rinforzare la propria memoria immunologica<sup>132</sup>.
- Sono segnalati casi di zoster conseguenti ad altre vaccinazioni, in particolare dopo vaccinazione a mRNA per COVID<sup>133</sup>.
- La riattivazione di VZV è un evento re-immunizzante: cioè – in un sistema immunitario funzionante - potenzia l'immunità individuale nei confronti di VZV: è per questo motivo che, solitamente, chi ha avuto uno zoster non ne avrà altri e – nel caso – saranno di gravità più lieve. Esiste però un sottogruppo di pazienti che ha la tendenza a sviluppare zoster ricorrenti<sup>134</sup>.
- Per il controllo delle riattivazioni di VZV è l'immunità cellulare, più che umorale, ad essere cruciale<sup>135</sup>.
- È stata riportata una associazione fra l'insorgenza di herpes zoster ed il rischio di *ictus cerebri* ad un mese; la vaccinazione anti-zoster, poi, si associa ad una ridotta insorgenza di *ictus*<sup>86</sup>.
- I pazienti con zoster in fase attiva sono in grado di trasmettere VZV attraverso il liquido delle vescicole, anche se sono molto meno contagiosi dei pazienti con varicella (dato che viene meno il contagio per aerosol). Per questo, è bene che non abbiano contatti con soggetti suscettibili, fino alla definitiva evoluzione crostosa delle vescicole.
- Sono possibili casi di zoster in soggetti vaccinati per varicella, verosimilmente da riattivazione del virus vaccinale, per cui vi sarebbe indicazione a vaccinare, con vaccini anti-zoster, anche chi sia stato vaccinato per varicella, senza avere mai sviluppato l'infezione naturale.
- Non esiste una distanza di tempo minimo per vaccinare con RZV chi abbia avuto un episodio di zoster, purché le lesioni cutanee siano completamente risolte. Invece, la vaccinazione con il vaccino vivo anti-zoster (LZV) è controindicata in chi sia in profilassi con aciclovir, poiché impedirebbe al virus vaccinale di replicare nell'ospite (cosa indispensabile per l'efficacia del vaccino vivo).
- La vaccinazione con LZV si basa sul virus attenuato della varicella (lo stesso del vaccino, ma ad un inoculo 10 volte maggiore): per questo è controindicata in tutti i soggetti immunodepressi. Inoltre, sarebbe da proporre unicamente a chi sia già immune per varicella (dosando preventivamente le IgG nei casi dubbi). La sua commercializzazione sta progressivamente cessando, essendo sostituito da RZV, più efficace e meno rischioso.
- Il vaccino ricombinante (RZV) non è registrato per proteggere dalla primo-infezione da parte di VZV e non vi sono dati su di una possibile efficacia in tal senso, anche se qualche autore ne sta considerando l'utilizzo<sup>136</sup>.

## PRODOTTI DISPONIBILI

### ZOSTAVAX® - vaccino vivo attenuato per zoster (LZV)

- Nel 2006 è stato commercializzato il primo vaccino anti-zoster, vivo attenuato (LZV), contenente un elevato inoculo di virus attenuato (ceppo Oka) e – pertanto - utilizzabile esclusivamente per soggetti immunocompetenti. È autorizzato solo per individui di 50 anni o più ed è sempre meno utilizzato.
- Negli individui fra 50 e 60 aa, LZV ha dimostrato un'efficacia clinica del 70% a 3 anni, mentre un'efficacia lievemente inferiore è stata osservata nei soggetti di classi di età successive (64% per i 60-70-enni, 41% per i 70-80-enni) (vedi studi ZEST<sup>137</sup> e SPS<sup>138</sup>).
- LZV ha mostrato un'efficacia un po' maggiore, invece, nei confronti della *nevralgia* post-herpetica, il che equivale a dire che i casi di zoster pur verificatisi in soggetti vaccinati sono stati meno gravi ed hanno portato meno sequele a lungo termine.
- In ogni caso, la protezione conferita da LZV tende a ridursi nel tempo, con un'efficacia clinica complessiva che si riduce a 46% dopo 10 anni.

### SHINGRIX® - vaccino inattivo ricombinante adiuvato per zoster (RZV)

- Dal 2017 è stato commercializzato (prima in USA, poi dal 2021 anche in Italia) un nuovo vaccino ricombinante adiuvato anti-zoster (RZV), che stimola l'immunità nei confronti della glicoproteina E di superficie (la proteina più abbondante sull'*envelope* virale, espressa anche sulla superficie delle cellule infettate da VZV). Nel vaccino, una forma troncata di gE viene presentata in associazione ad un adiuvante (AS01B).
- RZV ha mostrato una efficacia clinica verso zoster del 96-98% a 30 mesi, in soggetti al di sopra dei 50 aa (studio ZOE-50<sup>139</sup>), dato confermato da studi di *real-life*, dove l'efficacia è stata dell'86%<sup>140,141</sup>.
- La risposta clinica a RZV tende a ridursi nel tempo, ma si mantiene comunque intorno ad 89% a 10 anni (dati derivati dalla estensione nel tempo degli studi registrativi ZOE-50<sup>139</sup> e ZOE-70<sup>142</sup>).
- Sono stati condotti studi molto ampi su pazienti immunodepressi, che confermano l'elevata efficacia del vaccino RZV, anche in questi *settings*:
  - Pazienti ematologici non trapiantati in corso di CT o RT<sup>143</sup>: efficacia clinica dell'87% a 13 mesi.
  - Pazienti trapiantati di midollo autologo: efficacia clinica del 68% a 21 mesi (2 dosi a partire da 50 giorni dopo *engraftment*)<sup>144</sup>.
  - Pazienti trapiantati di midollo allogenico: efficacia verosimilmente un po' inferiore rispetto a trapianto autologo, ma disponibili solo pochi lavori osservazionali<sup>145</sup>.
  - Pazienti trapiantati renali<sup>146</sup>: pazienti vaccinati tra 4 e 18 mesi dopo il trapianto, efficacia sovrapponibile a trapiantati di midollo autologo (stimata con *markers* surrogati).
  - Pazienti con tumori solidi<sup>12</sup>: efficacia stimata con *markers* surrogati, confrontabile con dati di altre casistiche di pazienti immunodepressi, ma maggiore in soggetti vaccinati almeno con una dose prima dell'inizio di CT citotossica (rispetto a pazienti vaccinati il primo giorno di inizio di un ciclo).
- Anche nei soggetti in *settings* particolari, i dati di *real-world* sono molto allineati con quelli degli RCTs sponsorizzati<sup>141,147</sup>.
- Non ci sono segnali relativi ad un aumentato rischio di GVHD o rigetto di SOT in pazienti vaccinati con RZV. Considerando che, nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo eterologo, l'indicazione a profilassi antivirale con aciclovir è di almeno 12 mesi post-trapianto, non è chiarissimo quando sia meglio effettuare la vaccinazione con RZV, ma si consiglia in ogni caso di proseguire la profilassi per almeno un mese dopo la prima dose.



- Con RZV si è verificata una significativa incidenza di riattivazione di zoster oftalmico nei 56 giorni successivi al vaccino<sup>148</sup>: gli autori concludono per l'utilità di una sorveglianza più attenta nei soggetti con precedenti di zoster oftalmico (nel caso del vaccino RZV, se il paziente ha avuto episodi particolarmente severi di zoster oftalmico, una profilassi con aciclovir andrebbe considerata, almeno per le prime settimane). L'esperienza clinica controindica l'utilizzo di LZV, in pazienti con storia di zoster oftalmico.
- RZV si associa ad un rischio basso (3 casi per milione di dosi) di sindrome di Guillain-Barré post-vaccinale, nei 42 giorni dopo il vaccino: tale rischio è minimo, ma significativamente maggiore di quello associato a LZV<sup>149</sup>.
- *Marker* surrogato di risposta a RZV sono le IgG anti gE e la risposta cellulo-mediata verso gE (tests non disponibili in pratica clinica).

## **RACCOMANDAZIONI**

- LZV: è richiesta per la somministrazione una storia di pregressa varicella od una documentata positività per le IgG anti-varicella. Si somministra una sola dose.
- RZV: non è richiesta prova di pregressa immunità per varicella; è indicato (da scheda tecnica) per:
  - tutti i soggetti maggiori di 50 anni
  - tutti i soggetti maggiori di 18 anni ad aumentato rischio di zoster
- La regione Lombardia, da ottobre 2023, ha deciso la gratuità del vaccino RZV per:
  - Tutti i soggetti maggiori di 65 anni (a partire dalla coorte dei nati nel 1952)
  - Tutti i soggetti maggiorenni con diabete mellito, patologia cardiovascolare (esclusa l'ipertensione isolata), BPCO o asma bronchiale, immunodepressi o destinati a terapia immunosoppressiva, insufficienza renale cronica
  - soggetti con recidive o con forme particolarmente gravi di herpes-zoster (categoria però che non è stata oggetto di valutazione specifica, in nessuno studio; in particolare non esistono dati sull'effetto della vaccinazione, in soggetti affetti già da nevralgia post-herpetica)
- RZV si somministra in 2 dosi a distanza di 1-2 mesi, idealmente entro 6 mesi al massimo. Non sono previste ad oggi dosi di richiamo.
- La rivaccinazione con RZV è possibile anche in un soggetto già vaccinato con LZV, purché siano trascorsi almeno 2 mesi (Guida alle controindicazioni ISS 2018, consiglia un anno).
- Entrambi i vaccini anti-zoster sono controindicati in gravidanza (LZV perché vivo, RZV perché adiuvato).
- Si raccomanda per RZV una sorveglianza attenta nei soggetti con precedenti di zoster oftalmico (una profilassi con aciclovir andrebbe considerata, almeno per le prime settimane). In questi soggetti, anche l'efficacia e la sicurezza di LZV non sono sicure.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	RZV (1) (o LZV)
T1 (+ 1-2 mesi da T0)	RZV (2)

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

12. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019;125(8):1301-1312. doi:10.1002/cncr.31909
86. Parameswaran GI, Wattengel BA, Chua HC, et al. Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e1335-e1340. doi:10.1093/cid/ciac549
131. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster – typical and atypical presentations. *Postgrad Med*. 2017;129(6):567-571. doi:10.1080/00325481.2017.1335574
132. Marijam A, Vroom N, Bhavsar A, Posiuniene I, Lecrenier N, Vroiling H. Systematic Literature Review on the Incidence of Herpes Zoster in Populations at Increased Risk of Disease in the EU/EEA, Switzerland, and the UK. *Infect Dis Ther*. 2024;13(5):1083-1104. doi:10.1007/s40121-024-00963-w
133. Van Dam CS, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, Rösken R, Smits M. Herpes zoster after COVID vaccination. *Int J Infect Dis*. 2021;111:169-171. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.048
134. Nakamura Y, Miyagawa F, Okazaki A, et al. Clinical and immunologic features of recurrent herpes zoster (HZ). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):950-956.e1. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.037
135. Asada H. VZV-specific cell-mediated immunity, but not humoral immunity, correlates inversely with the incidence of herpes zoster and the severity of skin symptoms and zoster-associated pain: The SHEZ study. *Vaccine*. 2019;37(44):6776-6781. doi:10.1016/j.vaccine.2019.09.031
136. L’Huillier AG, Hirzel C, Ferreira VH, et al. Evaluation of Recombinant Herpes Zoster Vaccine for Primary Immunization of Varicella-seronegative Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021;105(10):2316-2323. doi:10.1097/TP.0000000000003621
137. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-2284. doi:10.1056/NEJMoa051016
138. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50-59 Years. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):922-928. doi:10.1093/cid/cir970
139. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-2096. doi:10.1056/NEJMoa1501184
140. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):949-956. doi:10.1093/cid/ciab121
141. Parikh R, Singer D, Chmielewski-Yee E, Dessart C. Effectiveness and safety of recombinant zoster vaccine: A review of real-world evidence. *Hum Vaccines Immunother*. 2023;19(3):2263979.



doi:10.1080/21645515.2023.2263979

142. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-1032. doi:10.1056/NEJMoa1603800
143. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(9):988-1000. doi:10.1016/S1473-3099(19)30163-X
144. Bastidas A, De La Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):123. doi:10.1001/jama.2019.9053
145. Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, et al. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2021;5(6):1585-1593. doi:10.1182/bloodadvances.2020003749
146. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: a Phase III, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. Published online March 7, 2019. doi:10.1093/cid/ciz177
147. Kim SH, Huh K, Lee KW, et al. Clinical effectiveness of zoster vaccine live in kidney transplant recipients immunized prior to transplantation: a retrospective single-centre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(7):911-917. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.014
148. Walia A, Sun Y, Acharya NR. Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(3):249. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6830
149. Goud R, Lufkin B, Duffy J, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1623. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6227

# ANTI-PNEUMOCOCCO

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- Gli pneumococchi sono ospiti colonizzanti del rinofaringe umano: soprattutto nei bambini, ma anche nel 5-10% degli adulti.
- I sierotipi di pneumococco (*S.pneumoniae*) rilevanti per la patologia umana sono almeno 90, differenziati in base alla struttura antigenica della capsula polisaccaridica esterna, che è il loro principale fattore di virulenza.
- La capsula protegge gli pneumococchi dalla fagocitosi diretta (non da quella mediata da anticorpi), che, oltretutto, è efficace solo nell'ambiente splenico, grazie alla presenza di linfociti B IgM+ memoria della zona marginale.

Questi ultimi producono IgM specifiche, in risposta alla dimerizzazione delle loro IgM di membrana, innescata dal contatto con il polisaccaride capsulare. La loro attivazione non coinvolge i linfociti CD4+ *helper*, cioè avviene in assenza dello stimolo citochinico indispensabile alle tappe successive della risposta immune.

Questo spiega perché, in risposta ad un vaccino polisaccaridico, non si avrà né *switch* isotipico (e quindi anche non si avranno S-IgA mucosali, indispensabili per contrastare la colonizzazione faringea), né maturazione di affinità (gli anticorpi indotti da vaccini polisaccaridici non perfezionano la loro efficacia ed i loro livelli tendono a ridursi nel tempo).

- In caso di splenectomia<sup>4</sup>, oltre alla perdita del letto vascolare splenico (particolarmente adatto alla fagocitosi dei germi opsonizzati), si ha anche uno spopolamento dei linfociti B IgM+ della zona marginale, con conseguente riduzione della risposta acquisita vs. Ag polisaccaridici... (in altre parole, si perde la capacità di rispondere ai polisaccaridi capsulari di certi germi ed ai vaccini basati su Ag polisaccaridici...). È per questo che i vaccini polisaccaridici – peraltro sempre meno utilizzati - sono da somministrare almeno due settimane prima di una splenectomia.
- Sono disponibili **diversi vaccini antipneumococcici**:
  - a. il vaccino polisaccaridico (PPV23: copre 23 sierotipi), oppure...
  - b. ... diversi vaccini “coniugati”, dove cioè il polisaccaride capsulare è associato ad un antigene proteico, nello specifico la proteina CRM197 (un analogo non tossico della tossina difterica). Il vaccino coniugato più “avanzato” ad oggi disponibile (PCV20) copre 20 sierotipi (versioni precedenti ne coprivano 13, 11, 9, 7).
- Se si somministra PCV20, non è più necessario il completamento con PPV23, che invece è consigliato dopo PCV13 e PCV15
- Diversamente dai vaccini polisaccaridici, i vaccini coniugati – grazie alla presenza della proteina di coniugazione (CRM197) – evocano un *help* CD4+, che a sua volta sostiene l'evoluzione della risposta immune verso una maggiore efficacia (maturazione di affinità), una maggiore durata (cellule memoria a lunga vita) e verso la produzione di S-IgA, utili a contrastare il *carriage* a livello della mucosa rinofaringea, il che è il presupposto indispensabile per l'ottenimento di una *herd immunity*. In altre parole, i vaccini pneumococcici coniugati bonificano i portatori (questo spiega gli effetti benefici a livello di popolazione<sup>150</sup>, per cui vaccinando i bambini si osserva un calo di incidenza di patologia pneumococcica negli anziani).



- **Counselling:** considerata la sproporzione fra i sierotipi di pneumococco esistenti in natura e la copertura offerta dai vaccini, è evidente che la più ampia vaccinazione anti-pneumococcica disponibile oggi non può comunque essere esaustiva: è necessario fornire questa informazione al paziente, in occasione della vaccinazione (in particolare se asplenic). Vanno quindi fornite indicazioni su eventuali terapie antibiotiche (“*pre-emptive*” o in profilassi), per scongiurare il rischio di OPSI.
- Con “**replacement sierotipico**” si intende un fenomeno osservato, per cui, man mano che la copertura vaccinale antipneumococco con vaccini coniugati bonifica i portatori all’interno di una popolazione, progressivamente la patologia pneumococcica va ad essere sostenuta da sierotipi non-vaccinali, che vanno ad occupare la “nicchia ecologica” lasciata libera dai sierotipi vaccinali<sup>151</sup>.
- Per via della mancanza di *help* T-linfocitario, la vaccinazione ripetuta con vaccini polisaccaridici tende ad indurre tolleranza: per questo motivo, l’indicazione tradizionale a rivaccinare con PPV23 ogni 5 anni i soggetti asplenic è stata recentemente smentita e si ritiene indicato non somministrare in nessun caso più di due dosi di PPV23 nella vita ed, in ogni caso, distanziarle di almeno 5 anni.

Inoltre, per lo stesso motivo, qualora la vaccinazione con PCV sia da completare con PPV23 (cioè se PCV ha una copertura inferiore a 20), è indicato adottare una strategia definita di “*prime-boost*”, ovvero somministrare il vaccino polisaccaridico solo successivamente al corrispondente vaccino coniugato (distanza minima di 8 settimane). In caso PPV23 sia già stato somministrato prima, è bene attendere almeno un anno prima di somministrare il vaccino coniugato.

- Il **marker surrogato di efficacia vaccinale** dei vaccini antipneumococcici è l’**attività opsonofagocitica del siero (OPA)**: un test di complessa esecuzione, alla portata solo di laboratori specializzati. Si ritiene che sia una valida alternativa all’OPA il test ELISA IgG nei confronti di alcuni sierotipi vaccinali.

## **RACCOMANDAZIONI**

- In caso PPV23 sia già stato somministrato per primo, si consiglia di attendere almeno un anno prima di somministrare il vaccino coniugato e di somministrare eventualmente una sola dose ulteriore di PPV23, non prima di 5 anni dalla precedente. In ogni caso, si sconsiglia di somministrare più di due dosi di PPV23 nella vita.
- Sempre per il rischio di tolleranza, è consigliato attendere un anno da PCV, prima di completare (se indicato) la vaccinazione con PPV23: questo a meno che non si tratti di una situazione di evidente immunodepressione, o comunque di rischio elevato malattia pneumococcica invasiva (es. asplenia, impianto cocleare), laddove cioè si ritenga prevalente la necessità di conseguire in fretta una copertura il più ampia possibile.

- In chi ha già ricevuto precedentemente solo PPV23 o versioni di PCV precedenti a PCV20 (con o senza completamento con PPV23), CDC 2023 raccomanda<sup>PPP</sup>:
  - a. In chi è portatore di una condizione di fragilità, ma non immunodepresso (cardiopatici, pneumopatici, epatopatici, diabetici, alcolisti):
    - Se già PCV13+PPV23: nessuna ulteriore vaccinazione antipneumococcica
    - Se solo PCV13: PCV20 dopo almeno 1 anno
    - Se solo PPV23: PCV20 dopo almeno 1 anno
  - b. In chi è immunodepresso (compresa IRC ed età > 65 aa), o asplenic, o portatore di CSF-leak:
    - Se già PCV13+PPV23: PCV20 dopo almeno 5 aa (ma opzionale per > 65 aa)
    - Se solo PCV13: PCV20 dopo almeno 1 anno
    - Se solo PPV23: PCV20 dopo almeno 1 anno
- Unica controindicazione è l'allergia ad una delle componenti del vaccino. Non ci sono dati che consentano di autorizzare l'uso in corso di gravidanza o allattamento.

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

PREVENAR 13 <sup>®</sup> , PREVENAR 10 <sup>®</sup> , PREVENAR 7 <sup>®</sup> : PCV precedenti
VAXNEUVANCE <sup>®</sup> : PCV15 (include PCV13): copre i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F.
APEXXNAR <sup>®</sup> : PCV20 (include PCV15): come PCV15 con aggiunta di sierotipo 8, 10A, 11A,12F, 15B.
PNEUMOVAX <sup>®</sup> : PPV23: copre i sierotipi 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.



## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Se PCV 7, 13, 15:

Seduta vaccinale	Vaccino
T0	PCV
T1 (+ 8-24 sett da T0)	PPV23

Se PCV20:

Seduta vaccinale	Vaccino
T0	PCV

Solo nel caso dei soggetti trapiantati di midollo (o nei pazienti trattati con CAR-T) è indicata la ripetizione di diverse dosi di PCV (vedi *links* relativi); in tutti gli altri casi di immunodepressione l'indicazione è quella di somministrare una sola dose di PCV.

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

4. Lenti MV, Luu S, Carsetti R, et al. Asplenia and spleen hypofunction. *Nat Rev Dis Primer.* 2022;8(1):71. doi:10.1038/s41572-022-00399-x
150. Musher DM. Pneumococcal Vaccine — Direct and Indirect (“Herd”) Effects. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1522-1524. doi:10.1056/NEJMe068038
151. Perdrizet J, Horn EK, Hayford K, et al. Historical Population-Level Impact of Infant 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) National Immunization Programs on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, Canada, England and Wales, Israel, and the United States. *Infect Dis Ther.* 2023;12(5):1351-1364. doi:10.1007/s40121-023-00798-x

# ANTI-MENINGOCOCCO

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- I meningococchi sono distinti in 13 sierotipi, sulla base della struttura antigenica della capsula polisaccaridica; quelli rilevanti in patologia umana sono sei: A, B, C, X, Y e W-135: solo per il sierotipo X non esiste ancora un vaccino efficace (fortunatamente, è poco diffuso).
- Sono gli unici batteri in grado di dare luogo a meningiti epidemiche; esse occorrono più frequentemente in piccoli *clusters*, ma non mancano descrizioni di vaste epidemie, soprattutto in caserme e collegi.
- La distribuzione dell'incidenza è bimodale, con un picco al di sotto dei 5 aa (in particolare nel primo anno di vita), dove prevale il sierotipo B, ed uno fra i 15 ed i 19 aa, dove B e C si equivalgono<sup>152</sup>.
- Si tratta di una malattia fortunatamente rara: in Italia, dal 2020 al 2022 (compresi), sono stati denunciati 156 casi in tutto<sup>38</sup>.
- Per quanto, diversamente da pneumococchi ed *Haemophili*, i meningococchi siano responsabili di malattie sempre "Invasive"<sup>qqq</sup>, allo stesso modo di pneumococchi ed *Haemophili* essi possono anche limitarsi a colonizzare – di solito in modo transitorio - il rinofaringe umano.
- Una recente colonizzazione si associa ad un aumento del rischio (da 500 a 800 volte) di sviluppare una meningite o una sepsi.
- La colonizzazione viene perlopiù acquisita tramite il contatto stretto con un soggetto colonizzato (è il caso dei familiari conviventi, del compagno di banco, del *partner* sessuale...) e può essere debellata con una profilassi antibiotica (consigliata a tutti – e soli – i contatti stretti di un caso indice).
- La capsula protegge i meningococchi dalla fagocitosi diretta (cioè non mediata da opsonine): è un fattore di virulenza fondamentale. La fagocitosi mediata, oltretutto, è efficace solo nell'ambiente splenico: gli individui asplenicici sono a rischio di sepsi meningococciche catastrofiche.
- Le opsonine utili in questo caso sono soprattutto frazioni complementari (più che anticorpi): questo giustifica l'osservazione che i mAb inibitori del complemento terminale (eculizumab e simili), pur determinando un incremento di incidenza di forme meningococciche invasive, non si associno ad un incremento di patologia pneumococcica altrettanto consistente (nel caso degli pneumococchi, infatti, gli Ab circolanti sono già protettivi verso le forme invasive).
- Vi sono segnalazioni<sup>54,120</sup> che uno dei 2 prodotti vaccinali anti-sierotipo B (4CMenB, vedi sotto) offra anche un 40% di protezione nei confronti di *Neisseria gonorrhoeae* (vedi [sezione su IST](#)).

## PRODOTTI DISPONIBILI

- Sono disponibili **diversi vaccini antimeningococcici**:

---

<sup>qqq</sup> Si definiscono "malattie batteriche invasive" i casi in cui il germe è isolato da un liquido sterile: sangue, liquor, liquido sinoviale... (per distinguerle con certezza dalle colonizzazioni).



- vaccino **polisaccaridico non-coniugato** (MPV4: per sierotipi A, C, Y, W-135): non più offerto;
- diversi **vaccini “coniugati”**, dove cioè il polisaccaride capsulare è associato ad un antigene proteico, cioè - a seconda dei casi: la proteina CRM197 (un analogo non tossico della tossina difterica), oppure il tossoide tetanico: essi possono essere monovalenti (MenC: Menjugate®, NeisVac-C®) o quadrivalenti (MCV4: copre i sierotipi A, C, Y, W-135). I vaccini quadrivalenti sono autorizzati a partire dalle 6 settimane di vita (Nimenrix®), oppure dai 12 mesi (MenQuadfi®), o dai 2 anni (Menveo®);
- **vaccini anti-sierotipo B**: sono stati commercializzati solo a partire dal 2013: infatti, l’antigene capsulare del sierotipo B è molto simile ad un autoantigene fetale, che viene abrogato nel corso della selezione timica, per cui è impossibile evocare una risposta immunitaria consistente verso di esso. Il problema è stato aggirato, rivolgendosi alle lipoproteine associate alla capsula e producendo, quindi, un vaccino ad antigene proteico (che non ha quindi bisogno di essere coniugato): sono disponibili due prodotti, molto simili, ma non intercambiabili, sia per la diversa schedula, che per la diversa composizione antigenica (infatti, i polimorfismi a carico delle proteine capsulari sono molteplici e la “copertura” dei vaccini per il sierotipo B non è scontata, anche se finora non si sono verificati significativi *escapes*):
  - **4CMenB** (autorizzato al di sopra dei 2 mesi di età): nell’adulto 2 dosi a distanza di 1 mese;
  - **MenB-fHbp** (autorizzato al di sopra dei 10 aa di età): nell’adulto, 2 dosi a distanza di 6 mesi, oppure 3 dosi a 0, 1, 5-6 mesi; viene proposta una dose di richiamo ulteriore dopo 4 anni, nei soggetti immunodepressi.
- Diversamente dai vaccini polisaccaridici, i vaccini coniugati (come quelli proteici, in generale) evocano un *help* CD4+, che a sua volta sostiene l’evoluzione della risposta immune verso una maggiore efficacia (maturazione di affinità), una maggiore durata (cellule memoria a lunga vita) e verso la produzione di S-IgA, indispensabili a contrastare il *carriage* a livello della mucosa rinofaringea, il che è indispensabile per ottenere una *herd immunity*. In altre parole, i vaccini meningococcici coniugati (e MenB) bonificano i portatori e riducono la circolazione del germe.
- Il **marker surrogato di efficacia vaccinale** dei vaccini antimeningococcici è l’attività opsonofagocitica del siero (OPA o SBA): un test di complessa esecuzione, alla portata solo di laboratori specializzati. Oltretutto, l’interpretazione dell’efficacia vaccinale è resa più complicata dal fatto che una parte rilevante della popolazione, pur in assenza di vaccinazione, o malattia pregresse, ha una OPA significativa nei confronti dei meningococchi (forse per *cross*-reazione verso antigeni della flora intestinale).

<b>MenC:</b> MENJUGATE <sup>®</sup> , MENINGITEC <sup>®</sup> , MENINVACT <sup>®</sup> , NEISVAC-C <sup>®</sup>
<b>MCV4:</b> MENVEO <sup>®</sup> , NIMENRIX <sup>®</sup>
<b>MenB:</b> BEXSERO <sup>®</sup> (4CMenB), TRUMENBA <sup>®</sup> (Men-fHBp)

## **RACCOMANDAZIONI**

- Gli adulti per cui è indicata la vaccinazione antimeningococcica devono essere vaccinati tanto con MenB, che con MCV4; la priorità di tali vaccini, rispetto ad altre vaccinazioni consigliate, deve tener conto della relativamente rara occorrenza di meningite meningococcica nel nostro paese, nonché del rischio specifico per il paziente<sup>rrr</sup>.
- Se un soggetto è già stato vaccinato con MenC o con MPV4, non vi è nessun problema a completare la vaccinazione con un vaccino quadrivalente, contenente anche gli antigeni del sierogruppo C, purché sia trascorso almeno un mese da MenC.
- Indicazioni a dosi *booster* (a distanza di 5 anni dall'ultima vaccinazione antimeningococcica) sono fornite da alcune linee guida, pur con scarse evidenze sottostanti: il Green Book raccomanda esplicitamente di ripetere una dose di MCV4 ed una di 4CMenB ogni 5 aa per il personale di laboratorio, che maneggi colture di *N. meningitidis*. Inoltre, suggerisce di ripetere la vaccinazione in soggetti che erano seriamente immunodepressi nel momento in cui sono stati vaccinati, una volta conclusa la terapia immunosoppressiva (nei casi in cui essa ha una durata finita).
- Unica **controindicazione** è l'allergia ad una delle componenti del vaccino (in particolare, per Bexsero<sup>®</sup>, allergia ad aminoglicosidi).
- L'uso in corso di **gravidanza o allattamento** può essere preso in considerazione, quando dettato da situazioni di controllo di un *cluster* epidemico.

---

<sup>rrr</sup> Sono più a rischio di meningite meningococcica: gli individui istituzionalizzati (reclute, ospiti di RSA, detenuti), gli individui con una potenziale esposizione professionale (laboratorio di microbiologia), i contatti stretti di un caso, i viaggiatori in aree endemiche (es. pellegrinaggio alla Mecca, «*meningitis belt*» nell'Africa subsahariana), gli MSM promiscui.



## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Se MenC4B (BEXSERO®):

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	4CMenB (1) + MCV4
T1 (+4 sett da T0)	4CMenB (2)

Se MenB-fHbp (TRUMENBA®):

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	MenB-fHbp (1) + MCV4
T1 (+6 mesi da T0)	MenB-fHbp (2)

oppure<sup>sss</sup>:

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	MenB-fHbp (1) + MCV4
T1 (+1 mese da T0)	MenB-fHbp (2)
T2 (+6 mesi da T0)	MenB-fHbp (3)

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

38. C.Fazio, R.Camilli, M.Giufré et al. Rapporto ISS 2022 sulle malattie batteriche invasive in Italia. Published online 2023. [https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2\\_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1698390273826](https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1698390273826)

54. Raccagni AR, Galli L, Spagnuolo V, et al. Meningococcus B Vaccination Effectiveness against Neisseria gonorrhoeae Infection in People Living with HIV: a Case-control Study. Sex Transm Dis. Published online January 13, 2023. doi:10.1097/OLQ.0000000000001771

120. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. The Lancet. 2017;390(10102):1603-1610. doi:10.1016/S0140-6736(17)31449-6

152. Di Pietro GM, Biffi G, Castellazzi ML, et al. Meningococcal Disease in Pediatric Age: A Focus on Epidemiology and Prevention. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(7):4035. doi:10.3390/ijerph19074035

---

<sup>sss</sup> A nostro giudizio, non esistono dati utili ad orientare verso una o l'altra schedula, fra quelle riportate MenB-fHbp: l'unica differenza potrebbe essere nel paziente che abbia in programma una imminente e rilevante immunodepressione, per il quale ricevere 3 dosi, di cui 2 prima di essere immunodepresso, potrebbe risultare più efficace.

# ANTI-HAEMOPHILUS

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- Gli *Haemophili influenzae* sono classificati in 6 sierotipi, sulla base della struttura antigenica della capsula polisaccaridica; esistono poi forme non-capsulate, pertanto non tipizzabili (*Nontypeable Haemophilus influenzae* - NTHi).
- La capsula è un fattore di virulenza, per questo le forme non capsulate erano ritenute perlopiù colonizzanti della faringe umana e non responsabili di forme invasive (cioè sepsi e meningiti, più o meno batteriemiche): i dati degli ultimi anni, tuttavia, mostrano come in effetti siano le forme non capsulate quelle ormai più frequentemente isolate in questi casi<sup>153</sup>, in particolare nei soggetti adulti.
- La capsula protegge gli *Haemophili* dalla fagocitosi diretta (cioè non mediata da opsonine): è un fattore di virulenza fondamentale. La fagocitosi mediata, oltretutto, è più efficace nell'ambiente splenico: gli individui asplenicici sono a maggior rischio di malattia invasiva.
- Si tratta comunque di forme fortunatamente rare: in Italia, dal 2021 al 2023 (compresi), sono stati denunciati 578 casi in tutto (di cui 44 soli da sierotipo b e 217 non capsulati)<sup>153</sup>.
- Il vaccino anti-*Haemophilus* disponibile, basandosi sugli antigeni capsulari, copre unicamente verso il sierotipo b (Hib). Esso è stato introdotto nel calendario vaccinale per la prima infanzia dal 1995: da allora, Hib – che era l'agente principale di meningite nei bambini – si è drasticamente ridotto in incidenza, specialmente nei bambini.

## PRODOTTI DISPONIBILI

- Dal 1992 sono disponibili **diversi vaccini anti-*Haemophilus***, tutti coniugati (perlopiù con tossoide tetanico, oppure CRM-197) e tutti diretti esclusivamente verso il sierotipo b: sono basati sul poli-ribositolio-fosfato (PRP) della capsula.
- Inoltre, dal 2000 circa la vaccinazione anti-*Haemophilus* è perlopiù offerta ai nuovi nati all'interno di prodotti esavalenti, che però sono registrati per l'uso nell'infanzia (l'utilizzo negli adulti, ad esempio nei programmi vaccinali per i soggetti sottoposti a trapianto di midollo, è da considerarsi *off-label*).
- Diversamente dai vaccini polisaccaridici, i vaccini coniugati evocano un *help* CD4+, che a sua volta sostiene l'evoluzione della risposta immune verso una maggiore efficacia (maturazione di affinità), una maggiore durata (cellule memoria a lunga vita) e verso la produzione di S-IgA, indispensabili a contrastare il *carriage* a livello della mucosa rinofaringea, il che è indispensabile per ottenere una *herd immunity*. In altre parole, i vaccini anti-*Haemophilus* coniugati bonificano i portatori e riducono la circolazione del germe.
- Il **marker surrogato di efficacia vaccinale** dei vaccini anti-*Haemophilus* è una concentrazione di anticorpi anti-PRP  $\geq 0.15$  mcg/mL.



<b>Hib:</b> HIBERIX <sup>®</sup> , ACT-HIB <sup>®</sup> (Coniugati con TT)
<b>Esavalente:</b> INFANRIX HEXA <sup>®</sup> , HEXYON <sup>®</sup> , VAXELIS <sup>®</sup>

## RACCOMANDAZIONI

- Gli adulti per cui è indicata la vaccinazione *anti-Haemophilus* possono essere vaccinati con una sola dose di vaccino.
- In ogni caso la malattia invasiva da *H.influenzae* tipo b è molto rara e solitamente gli adulti che non sono immunodepressi dalla nascita, hanno già avuto modo di sviluppare una immunità specifica nel corso dell'infanzia (se cresciuti in epoca pre-vaccinale), oppure di essere stati vaccinati con efficacia.
- Se un soggetto è già stato vaccinato in passato, non vi è nessun problema a ripetere la vaccinazione con vaccino singolo o all'interno di una vaccinazione combinata (ma esavalente è *off-label* nell'adulto).
- Non vi è tanto indicazione a dosi *booster*, quanto piuttosto a ripetere la vaccinazione una volta conclusa la terapia immunosoppressiva, in soggetti già seriamente immunodepressi, nel momento in cui sono stati vaccinati.
- Unica **controindicazione** è l'allergia ad una delle componenti del vaccino.
- L'uso in corso di **gravidanza o allattamento** può essere preso in considerazione, quando dettato da situazioni di controllo di un *cluster* epidemico.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Seduta vaccinale	Vaccino
TO	Hib

Solo nel caso dei soggetti trapiantati di midollo (o nei pazienti trattati con CAR-T) è indicata la ripetizione di diverse dosi di Hib (vedi *links* relativi): in tutti gli altri casi di immunodepressione l'indicazione per l'adulto è quella di somministrarne una sola dose.

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

153. Cecilia Fazio, Romina Camilli, Maria Giufré, Roberta Urcioli, Stefano Boros, Arianna Neri, Maria Del Grosso, Paola Vacca, Sara Giancristofaro, Andrea Siddu, Riccardo Orioli, Francesco Maraglino, Patrizio Pezzotti, Fortunato "Paolo" D'Ancona, Anna Teresa Palamara, Paola Stefanelli. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Dati 2021-2023. Published online 2024. <https://www.epicentro.iss.it/meningite/pdf/RIS%202-2024.pdf>



## ANTI-PAPILLOMAVIRUS (HPV)

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- L'infezione da virus del papilloma umano (HPV) è l'infezione sessualmente trasmessa più comune; si calcola che venga acquisita nel 40% dei casi già nel primo anno di attività sessuale. Nel 90% dei casi viene spontaneamente risolta entro 2 anni, ma nei restanti persiste e può esercitare l'effetto oncogenico.
- HPV è altamente contagioso e, oltre alla possibilità di trasmissione sessuale, si trasmette facilmente con il solo contatto stretto<sup>154</sup> e per semplice auto-inoculazione.
- HPV è un virus oncogeno ed è responsabile del 5% di tutte le neoplasie. È associato al 99% dei casi di cancro della cervice uterina, al 90% dei casi a tumore dell'ano ed a circa il 60-75% dei casi a carcinoma della vagina, della vulva e del pene, nonché ad alcuni tumori della testa e del collo.
- In Italia nel 2020 sono stati stimati 2365 nuovi casi e 494 decessi dovuti a tumore della cervice uterina, il che lo colloca al 5° posto fra i tumori più frequenti nelle donne di meno di 50 anni.
- Una recente revisione della letteratura<sup>155</sup> documenta una prevalenza di HPV del 78.4%, nella regione ano-genitale della popolazione MSM.
- Sono noti circa 200 sierotipi di HPV di cui circa 80 possono essere patogeni per l'uomo. Solo alcuni fra questi sono classificati come ad alto rischio di evoluzione maligna, precisamente: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59. Tra questi i genotipi a maggiore carcinogenicità sono il 16 ed il 18.  
I genotipi 6 ed 11 sono classificati come a carcinogenicità incerta e sono responsabili delle verruche/condilomi anogenitali e della papillomatosi respiratoria giovanile.
- In Italia la vaccinazione per HPV è raccomandata e offerta gratuitamente ai soggetti di 11 anni di età (dal 2008, per le femmine a partire dall'anno di nascita 1997 e - dal 2017 - anche per maschi, a partire dall'anno di nascita 2006).
- Studi di popolazione<sup>156,157</sup> confermano l'efficacia e la *cost-effectiveness* di questi vaccini, nel ridurre l'incidenza dei tumori HPV-correlati.

## **RACCOMANDAZIONI**

- La vaccinazione prevede due dosi (0-6/12 mesi) se la prima somministrazione avviene entro il 14° anno di età, invece sono indicate tre dosi (0 – 2 - 6 mesi) dal 15° anno di età<sup>ttt</sup>.
- Le tre dosi devono essere somministrate entro un anno dalla prima somministrazione. La seconda dose va somministrata almeno un mese dopo la prima e la terza almeno 3 mesi dopo la seconda.
- Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare; il sito preferito è la regione deltoidea del braccio o l'area antero-laterale superiore della coscia.
- Si raccomanda che gli individui, che ricevono una prima dose di Gardasil-9<sup>®</sup>, completino il ciclo vaccinale con Gardasil-9<sup>®</sup>. Non sono stati effettuati studi utilizzando regimi misti, tuttavia è possibile completare con Gardasil-9<sup>®</sup> un ciclo iniziato con una versione precedente di Gardasil<sup>®</sup>.
- Non ci sono raccomandazioni solide sulla indicazione alla somministrazione di un ulteriore ciclo di vaccino a 9 sierotipi in chi ha già concluso le precedenti vaccinazioni a 4 o 2 sierotipi.
- Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo, ma nei soggetti sottoposti a trapianto di midollo la vaccinazione va ripetuta, anche se è stata eseguita precedentemente
- La sicurezza e l'efficacia dei vaccini per HPV nei bambini di età inferiore a 9 anni non sono state stabilite. Nelle pazienti gravide la vaccinazione dev'essere rimandata a dopo il parto, non è tuttavia necessario un test di gravidanza pre-vaccino. La vaccinazione può essere somministrata durante l'allattamento.
- Dati di sicurezza (su un campione complessivo di 15.776 soggetti, da 7 studi clinici con vaccino HPV 9-valente):
  - eventi avversi più frequenti (di intensità da lieve a moderata): reazioni al sito di iniezione (dolore, gonfiore, eritema) e cefalea;
  - non correlazione tra l'uso dei vaccini anti-HPV e l'insorgenza di sindrome da dolore regionale complesso (CRPS) e sindrome da tachicardia ortostatica posturale (POTS)<sup>uuu</sup>;
  - non correlazione con sindrome di Guillain-Barré (GBS)<sup>vvv</sup>.

### Indicazioni secondo il Piano Nazionale Prevenzione Vaccini 2023-2025:

- al compimento dell'11° anno di vita: ciclo vaccinale a 2 dosi (0 e 6 mesi) per le ragazze e per i ragazzi nel dodicesimo anno di vita e fino a 14 anni inclusi;
- a partire dai 15 anni: ciclo vaccinale a 3 dosi ai tempi 0-2-6 mesi.

---

<sup>ttt</sup> Questa differenza ha a che fare con ragioni di opportunità organizzativa e di efficacia (migliore raggiungimento del target di copertura, nella popolazione degli adolescenti, ancora in gran parte non interessata dalla circolazione del virus; risposta umorale più potente e duratura nell'adolescente rispetto all'adulto: vedi anche Nicoli, 2022<sup>159</sup>).

<sup>uuu</sup> Stabilita da Commissione Europea in data 12/01/2016 (adozione dell'opinione positiva del CHMP in merito alla procedura di Referral di cui all'articolo 20 del regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio)

<sup>vvv</sup> La revisione del comitato GACVS (Global Advisory Committee on Vaccine Safety), istituito nel 1999 dall'OMS, ha considerato la letteratura scientifica ed i dati di sicurezza più recenti derivanti da analisi condotte in Danimarca, UK e USA, che riportavano segnalazioni sull'insorgenza di sindrome di Guillain-Barré (GBS, Guillain-Barré syndrome) in seguito a somministrazione di vaccini anti-HPV e non è stata identificata nessuna associazione tra insorgenza di GBS e somministrazione di vaccini anti HPV.



- Previsto programma di recupero (qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale) per le donne fino a 26 anni (ovvero nate a partire dal 01/01/98) e per gli uomini fino a 18 anni inclusi (ovvero nati dopo il 01/01/06), con mantenimento della gratuità per tutte le dosi del ciclo vaccinale.

La vaccinazione HPV è raccomandata e rimborsata, inoltre per i seguenti soggetti:

- donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore. La vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di tre anni dal trattamento stesso;
- soggetti con infezione da HIV;
- uomini che fanno sesso con uomini (MSM), preferibilmente prima dei 45 anni d'età.

La vaccinazione HPV è sicuramente raccomandata anche per i pazienti con gravi immunodeficienze (sottoposti a trapianto di organo solido o di midollo<sup>www</sup> e pazienti in chemioterapia sia per tumori solidi, che per neoplasie ematologiche, soprattutto se di inferiore ai 45 anni). Ciononostante, il PNPV2325 non stabilisce la sua rimborsabilità (alcune regioni italiane, come Emilia-Romagna e Veneto, ne hanno stabilito la rimborsabilità per tutti i pazienti "... in trattamento con immunosoppressivi e immunomodulatori..." – Emilia (Prot. nr.0000006/2024 del 02/01/2024) – o comunque a tutti i pazienti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di midollo o di organo solido od affetti da AIIRD, IBD, SM – Veneto (DGR n. 990 del 11 agosto 2023, allegato D)).

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

Nel corso degli anni sono stati utilizzati 3 tipi di vaccini anti HPV:

- Vaccino a 2 sierotipi (16, 18) ricombinante, adiuvato, adsorbito (efficace nelle donne, non disponibili dati di efficacia nei soggetti di sesso maschile): CERVARIX®;
- Vaccino a 4 sierotipi (6, 11, 16, 18) ricombinante, adsorbito (efficace sia nei soggetti di sesso femminile che maschile): GARDASIL®;
- Vaccino a 9 sierotipi (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) ricombinante, adsorbito (efficace nei soggetti di sesso maschile e femminile, paragonabile al vaccino a 4 sierotipi ma maggiore immunogenicità nella fascia di età 9-15 anni) e con dimostrata efficacia aggiuntiva, contro i genotipi 31, 33, 45, 52 e 58 e capacità di prevenzione delle lesioni anogenitali precancerose dovute a tali genotipi: GARDASIL 9®.

Tutti i vaccini elencati sono indicati per la prevenzione del cancro del collo dell'utero e del cancro anale, delle lesioni precancerose del tratto ano-genitale (collo dell'utero, vulva, vagina ed ano) e dei condilomi acuminati.

I vaccini per HPV in uso sono tutti pensati per evocare una risposta di tipo umorale verso la proteina L1 del capsido. Il *marker* surrogato di efficacia vaccinale utilizzato negli studi non basati su *endpoints* clinici è la sierologia anti-L1, che però non è un test disponibile in pratica clinica.

---

<sup>www</sup> Nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo la vaccinazione va ripetuta anche se è stata eseguita precedentemente

## **SCHEDULA CONSIGLIATA** (a partire dal 15° anno di età)

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	Gardasil 9®
T1 (2 mesi <sup>§</sup> da T0)	Gardasil 9®
T2 (a 4 mesi* da T1 entro l'anno da T0)	Gardasil 9®

§ minimo 1 mese - \*minimo 3 mesi

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

154. Petca A, Borisavlachi A, Zvanca M, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu M. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):1-1. doi:10.3892/etm.2020.9316

155. Farahmand M, Monavari SH, Tavakoli A. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(6):e2219. doi:10.1002/rmv.2219

156. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-1348. doi:10.1056/NEJMoa1917338

157. Tabibi T, Barnes JM, Shah A, Osazuwa-Peters N, Johnson KJ, Brown DS. Human Papillomavirus Vaccination and Trends in Cervical Cancer Incidence and Mortality in the US. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):313. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.4807

158. Nicoli F, Mantelli B, Gallerani E, et al. Effects of the age of vaccination on the humoral responses to a human papillomavirus vaccine. *Npj Vaccines*. 2022;7(1):37. doi:10.1038/s41541-022-00458-0



## ANTI-INFLUENZALE

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- L'influenza rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica e una rilevante fonte di costi diretti e indiretti per la gestione dei casi e delle relative complicanze.
- Gli anziani, i bambini più piccoli, le gravide ed i pazienti cronici (con obesità, diabete mellito, malattie cardiovascolari, respiratorie, immunodepressione *etc.*) sono maggiormente soggetti a forme gravi, ma tutta la popolazione può sviluppare gravi complicanze, tra cui polmonite, miocardite ed encefalite, fino al decesso.
- Nei climi temperati, come in Europa e in Italia, le epidemie stagionali si verificano principalmente durante l'inverno, invece nelle regioni intertropicali l'influenza può verificarsi durante tutto l'anno, causando epidemie in modo più irregolare.
- Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno, in Europa, si verifichino dai 4 ai 50 milioni di casi sintomatici di influenza, con 15.000-70.000 decessi, il 90% dei quali in soggetti di età superiore ai 65 anni, perlopiù portatori di condizioni preesistenti. L'influenza e la polmonite ad essa associata sono classificate tra le prime 10 principali cause di morte in Italia.
- Esistono quattro tipi di virus influenzale: A, B, C e D, ma la maggior parte delle infezioni umane proviene dai tipi A e B:
  - I virus dell'influenza A sono classificati in sottotipi basati su due proteine di superficie: emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Due sottotipi di HA (H1 e H3) e due sottotipi di NA (N1 e N2) hanno prevalso nel corso degli ultimi decenni. L'immunità verso le proteine HA e NA riduce la probabilità di infezione e, insieme all'immunità verso le proteine virali interne, riduce la gravità della malattia, in caso di infezione.
  - I virus dell'influenza B si sono evoluti in due lignaggi antigenicamente distinti dalla metà degli anni '80, rappresentati dai virus B/Yamagata/16/88 e B/Victoria/2/87-like. I virus di entrambi i ceppi B/Yamagata e B/Victoria contribuiscono variabilmente alla malattia influenzale ogni anno. Per la stagione 2024 la WHO raccomanda di non includere più nel vaccino antinfluenzale un virus B/Yamagata, dato che – successivamente alla pandemia COVID-19 – è scomparso dalla circolazione (probabilmente in seguito all'utilizzo diffuso delle mascherine).
- Per coprire i diversi ceppi circolanti, i vaccini sono tri- o quadrivalenti (QIV) con due ceppi A e due ceppi B (uno solo dal 2024). Si tratta di prodotti standardizzati che contengono 15 µg dell'emoagglutinina immunodominante (HA) di due ceppi virali (H1N1 e H3N2) di influenza A e di uno o due ceppi dell'influenza B (lignaggi Victoria e/o Yamagata – solo Victoria dal 2024).
- A causa delle variazioni del *coat* virale, ogni anno circolano nuovi ceppi di influenza con poca sovrapposizione antigenica rispetto ai ceppi preesistenti, cosa che giustifica una trasmissione globale estremamente rapida.
- Sulla base dei ceppi virali circolanti e sull'andamento delle sindromi similinfluenzali (ILI) nel mondo, il Global Influenza Surveillance Network dell'OMS, in collaborazione con i National Influenza Centres (NIC) aggiorna ogni anno la composizione del vaccino antinfluenzale, poi ripresa con la circolare annuale del Ministero della Salute. Le raccomandazioni dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) sulla composizione dei vaccini antinfluenzali per la stagione successiva, per l'emisfero settentrionale, sono rese disponibili nel mese di febbraio di ogni anno.
- Ogni anno AIFA pubblica le informazioni relative ai vaccini autorizzati per l'immissione in commercio per ogni stagione.

- L'efficacia dei vaccini inattivati nella popolazione generale varia ampiamente di anno in anno ed è influenzata da molti fattori, ma principalmente dalla corrispondenza antigenica tra i virus circolanti e quelli scelti nel vaccino.
- L'efficacia vaccinale è stata dimostrata essere inferiore nelle persone anziane ( $\geq 65$  anni); questo ha portato a sviluppare vaccini più immunogeni per loro, in particolare:
  - vaccini a dose *standard* adiuvati con MF-59 (adiuvante immunologico a base di squalene);
  - vaccini a dose aumentata (45  $\mu\text{g}$  HA/ceppo);
  - vaccini ad alto dosaggio (60  $\mu\text{g}$  HA/ceppo - HD-QIV).

Il Ministero della Salute Italiano raccomanda il vaccino antinfluenzale ad alta dose oppure adiuvato, nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni<sup>2</sup>.

- Il vaccino antinfluenzale induce sia una risposta T cellulare che una risposta anticorpale. Il marker surrogato di efficacia vaccinale per il vaccino antinfluenzale è rappresentato dal titolo di inibizione dell'emoagglutinazione (HI), considerato protettivo quando  $\geq 40$ . Per valutare la risposta di un singolo soggetto alla vaccinazione si valutano sia la sierconversione (ovvero la produzione di anticorpi prima assenti), che un aumento significativo del titolo degli anticorpi anti-HI (situazione di gran lunga più frequente, essendo la popolazione esposta periodicamente ai virus influenzali). Si tratta di un test eseguito unicamente in laboratori specializzati e non viene effettuato di routine.

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

(I vaccini quadrivalenti sono stati utilizzati sino alla campagna 2023-24, dopodiché sono state emesse indicazioni da WHO di eliminare il ceppo B-Yamagata dai prodotti per la campagna 2024-2025, passando a vaccini trivalenti, sulla base della ridotta circolazione di B-Yamagata dopo la pandemia COVID: si prevede però che l'adeguamento dei prodotti disponibili sarà attuato nell'arco di due stagioni, per questo le note che seguono includono ancora i vaccini quadrivalenti).

### **Vaccini inattivati (IIV)**

I vaccini antinfluenzali inattivati attualmente autorizzati per l'uso in Italia sono vaccini a virus *split* oppure a subunità. Nei vaccini *split*, il virus è stato reso non patogeno attraverso il trattamento con un detergente. Nei vaccini a subunità, gli antigeni emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA) sono stati ulteriormente purificati mediante la rimozione di altri componenti virali.

- Vaccini antinfluenzali tri- o quadrivalenti (IIV): *split* di 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 1-2 virus di tipo B, prodotti con virus replicato in uova embrionate di pollo: VAXIGRIP (TETRA)<sup>®</sup> di Sanofi/Pasteur, INFLUVAC S (TETRA)<sup>®</sup> di Viatrix Healthcare, FLUARIX (TETRA)<sup>®</sup> di GSK.
- Vaccino inattivato tri- o quadrivalente su colture cellulari (VIQcc): 2 virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e 1-2 virus di tipo B cresciuti su colture cellulari, ed autorizzato per l'uso in bambini e adulti di età superiore ai 2 anni: FLUCELVAX (TETRA)<sup>®</sup> di Seqirus.
- Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa): contiene l'adiuvante MF59, un'emulsione olio-in-acqua composta da squalene come fase oleosa. L'adiuvante ha lo scopo di facilitare l'adeguata risposta immunitaria partendo da una minore quantità di antigene (gli altri prodotti inattivati non contengono un adiuvante): FLUAD TETRA<sup>®</sup> di Seqirus.
- Vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd): vaccino *split* quadrivalente che contiene due virus di tipo A (H1N1 e H3N2) e due virus di tipo B contenente 60  $\mu\text{g}$  di emoagglutinina (HA) per ciascun ceppo virale per garantire una maggiore efficacia: EFLUELDA<sup>®</sup> di Sanofi/Pasteur.
- Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr): prodotto tramite la tecnologia del DNA ricombinante. Indicato solo per i soggetti di età  $>18$  anni.

Vaccino quadrivalente vivo attenuato (LAIV): FUENZ TETRA<sup>®</sup> di AstraZeneca.

Il vaccino LAIV quadrivalente è un vaccino antinfluenzale vivo attenuato somministrato con *spray* intranasale e autorizzato per l'uso in persone di età compresa tra 2 e 18 anni. Una sola dose di vaccino



antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile. Infatti, per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, se mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, in linea con le raccomandazioni ACIP, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane.

Tipologie di vaccino, somministrabilità e dosi per fascia di età secondo RCP

	<b>Vaccino</b>	<b>Dosi e modalità di somministrazione</b>
IIV, o VIQ, o VIT	Vaccino Inattivato (tri- o quadri-valente a sub-unità o <i>split</i> )	6 mesi – 9 anni: 2 dosi (0.50 mL): ripetute a distanza di almeno 4 settimane ai bambini vaccinati per la prima volta; 1 dose (0.50 mL) se già vaccinati negli anni precedenti  > 9 anni: 1 dose (0.50 mL)
LAIV	Vaccino quadrivalente vivo attenuato	2 anni – 9 anni: 2 dosi (0.2 mL) ripetute a distanza di almeno 4 settimane per bambini che vengono vaccinati per la prima volta; 1 dose (0.2 mL) se già vaccinati negli anni precedenti  10-17 anni: 1 dose (0.2 mL)
VIQcc	Vaccino inattivato quadrivalente su colture cellulari	2 anni – 9 anni: 2 dosi (0.50 ml): ripetute a distanza di almeno 4 settimane ai bambini vaccinati per la prima volta; 1 dose (0.50 ml) se già vaccinati negli anni precedenti  ≥10 anni: 1 dose (0.50 ml)
VIQr	Vaccino quadrivalente a DNA ricombinante	≥18 anni: 1 dose (0.50 ml)
VIQa	Vaccino inattivato quadrivalente adiuvato	≥65 anni: 1 dose (0.50 ml)
VIQhd	Vaccino inattivato quadrivalente ad alto dosaggio	≥60 anni: 1 dose (0.50 ml)

Fonte: Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025. Circolare del Ministero della Salute<sup>2</sup>

## **RACCOMANDAZIONI**

- In Italia, dal novembre 2023, la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata e offerta in modo gratuito a tutta la popolazione, specialmente per le persone con più di 60 anni, alle donne in gravidanza e *post partum*, ai ricoverati in lungodegenza (di qualsiasi età) ed alle persone *under-60* ma "a rischio aumentato"<sup>xxx</sup> di influenza grave (anche se la nota ministeriale non specifica se e

<sup>xxx</sup> a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);

b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;

c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30);

come selezionare classi di priorità all'interno di queste categorie). Inoltre dovrebbero essere vaccinati: i familiari e contatti stretti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze, alcune categorie di lavoratori (personale sanitario e socio-sanitario, forze di polizia e vigili del fuoco, lavoratori della scuola, allevatori o chi lavora a contatto con animali), donatori di sangue. Infine, è raccomandata anche ai bambini non a rischio nella fascia di età 6 mesi - 6 anni.

- È offerta a partire da inizio mese di ottobre sino a tutto il perdurare del periodo influenzale.
- Può essere somministrata a tutti, anche in paziente fortemente immunodepressi; il legittimo dubbio di efficacia in corso di chemioterapia aggressiva (es per leucemie acute) e/o in pazienti che hanno ricevuto anticorpi anti-CD20 (es rituximab) nei 6 mesi precedenti, non costituisce una buona ragione per non indicarla anche a costoro.
  
- Controindicazioni (TUTTI I VACCINI):
  - età inferiore ai 6 mesi;
  - allergia ad una delle componenti del vaccino (ad es. gelatina) o alla gentamicina (un possibile residuo in tracce);
  - reazione allergica severa (ad es. anafilassi) alle uova o alle proteine delle uova (ad es. ovoalbumina);
  - anamnesi positiva per sindrome di Guillain-Barré, purché insorta entro 6 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antinfluenzale.
  
- Controindicazioni aggiuntive e specifiche per il vaccino vivo e attenuato nasale (LAIV):
  - Soggetti con immunodeficienza clinica a causa di condizioni o terapie immunosoppressive (anche non in atto, ma recentemente concluse (vedi sezione dedicata)).
  - Bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni che assumono una terapia a base di salicilati a causa dell'associazione tra sindrome di Reye, salicilati e infezione da ceppi *wild-type* del virus influenzale.
  - Bambini e adolescenti affetti da asma severo o da malattie respiratorie croniche in fase di riacutizzazione.
  - Contatti stretti e *caregivers* di persone gravemente immunocompromesse.
  - Gravidanza.
  - Perdita di liquido cefalorachidiano (distretto cranico).
  
- Il vaccino antinfluenzale non interferisce con la risposta immune ad altri vaccini inattivati o vivi attenuati. Per la somministrazione del solo vaccino *spray* nasale a virus vivo attenuato bisogna attendere almeno 4 settimane dalla somministrazione di un altro vaccino vivo attenuato (è possibile invece la cosomministrazione).

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Richiamo annuale.

- 
- d) insufficienza renale/surrenale cronica;
  - e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
  - f) tumori e in corso di trattamento chemioterapico;
  - g) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
  - h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;
  - i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;
  - j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);
  - k) epatopatie croniche.



## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

2. CIRCOLARE INFLUENZA 2024-25. Ministero della Salute

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=100738&parte=1%20&serie=null>

# ANTI-VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (RSV)

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- Il virus respiratorio sinciziale (RSV) rappresenta una importante causa di infezione acuta del tratto respiratorio nei mesi autunnali e invernali. La maggior parte dei bambini contrae l'infezione entro i primi due anni di vita, con i casi più gravi (tipicamente bronchiolite con insufficienza respiratoria) nei primi 6 mesi di vita (in particolare nei bambini nati prematuri o con patologie cardiopolmonari).
- Esistono solo 2 sottotipi antigenici (A e B, che circolano solitamente insieme, anche se A è più virulento), ma diversi *clades*, il che probabilmente giustifica il fatto che - nel corso della vita - siano possibili reinfezioni (generalmente caratterizzate da scarsa o assente sintomatologia, tranne che nei soggetti anziani e/o con comorbidità: in loro, il virus può causare infezioni del tratto respiratorio inferiore, a loro volta motivo di esacerbazione delle condizioni sottostanti, con anche eventuale ospedalizzazione e morte).
- La positività per RSV nella popolazione adulta ospedalizzata si associa ad una gravità clinica rilevante (anche se la possibilità di *testing bias* non può essere trascurata): il 18 % dei pazienti viene ricoverato in terapia intensiva e circa 1/4 dei pazienti ospedalizzati per infezione da RSV muore entro un anno dall'ammissione in ospedale. In ogni caso, il numero delle diagnosi di infezione respiratoria da RSV negli adulti è verosimilmente sottostimato.
- Nel corso del 2023 sono stati autorizzati i primi due vaccini contro RSV, entrambi rivolti verso la proteina F, che consente l'*entry* virale ed è altamente conservata fra i due sierotipi: in particolare, neutralizzano la sua conformazione pre-fusione (preF).
- I due vaccini (pur se egualmente attivi verso RSV-A ed RSV-B) hanno delle differenze:
  - RSV-PreF3 (ABRYSVO®) è monovalente ed *adiuvato* (con AS01E): è indicato per la prevenzione delle *low respiratory tract diseases* (LRTD) da RSV, negli adulti di età pari o superiore a 60 anni;
  - RSV-PreF (AREXVY®), invece, è bivalente e non-adiuvato ed è registrato per l'uso negli *over-60* ed in gravidanza (tra la 24-esima e 36-esima settimana, in modo – cioè - da garantire una protezione ai nascituri, fino al sesto mese di vita), oppure negli *over-50* con comorbidità.
- Non sono ancora state stabilite necessità di dosi di richiamo, vista la persistenza dei titoli anticorpali protettivi, fino a due anni dalla vaccinazione (cosa che consente che i vaccini anti-RSV siano somministrati in qualsiasi periodo dell'anno, non necessariamente in coincidenza con la campagna di vaccinazione autunnale).
- *Marker* surrogato di protezione: IgG anti-RSV-preF (non è definito il *cut-off* protettivo).

## RACCOMANDAZIONI

- I vaccini anti RSV sono approvati dall'agenzia Europea dei farmaci (EMA), ma non rientrano allo stato attuale tra i vaccini raccomandati dagli enti regolatori italiani e non vi è ancora un'offerta vaccinale programmata, anche se è verosimile che ciò avvenga a breve, sulla scorta di quanto è già avvenuto in altri paesi (USA<sup>yyy</sup>, UK<sup>zzz</sup>, Francia<sup>aaaa</sup>).

---

<sup>yyy</sup> CDC lo consiglia a tutti gli *over-75* ed agli *over-60* con comorbidità (consultato *online* il 07/11/24)

<sup>zzz</sup> NHS lo consiglia a tutti gli *over-75* (consultato *online* il 07/11/24)

<sup>aaaa</sup> HAS lo consiglia a tutti gli *over-75* ed agli *over-65* con patologie croniche respiratorie o cardiache (consultato *online* il 07/11/24).



- **Controindicazioni:** ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati in scheda tecnica. RSV-PreF3 (essendo adiuvato) è controindicato in gravidanza.
- **Precauzioni:** come nel caso di altre iniezioni intramuscolari, entrambi i vaccini devono essere somministrati con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o disturbi della coagulazione poiché la somministrazione intramuscolare può indurre sanguinamento in questi soggetti.
- Al momento non è stabilita la necessità di una eventuale dose di richiamo, né di una eventuale ripetizione della vaccinazione in occasione di una successiva gravidanza.

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

ABRYSVO®	RSV-PreF	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prevenzione delle infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTD) secondarie all'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) in persone di <math>\geq 60</math> anni.</li><li>- Prevenzione delle infezioni gravi del tratto respiratorio inferiore (LRTD) in neonati fino a 6 mesi di vita, attraverso la immunizzazione delle future madri (cioè delle donne gravide tra la 24° e la 36° settimana di gestazione).</li></ul>
AREXVY®	RSV-PreF3	<ul style="list-style-type: none"><li>- Prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore (LRTD) da virus respiratorio sinciziale, negli adulti di età pari o superiore a 60 anni.</li></ul>

Entrambi i prodotti sono somministrati in singola dose per via intramuscolare a livello del deltoide. Possono provocare disturbi transitori e di entità lieve come: dolore in sede di iniezione, affaticamento, dolori muscolari, mal di testa e dolori articolari.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	PreF o PreF3

## **CONTESTO**

- Il COVID-19 (COroNaVirus Disease- malattia da coronavirus-19) è la malattia causata dal virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2), identificato nell'uomo per la prima volta nel dicembre 2019, causa della ben nota pandemia.
- Il virus è estremamente mutevole e, fin dai primi mesi della pandemia, sono emerse varianti virali (VOCs) associate a diversi livelli di contagiosità e patogenicità ed in grado di evadere l'immunità specifica (naturale o post-vaccinale), in misura proporzionale al tempo trascorso dall'ultima vaccinazione o infezione naturale: da questo deriva l'indicazione a dosi *booster* (più o meno "aggiornate" alla VOC circolante).
- Il contagio è respiratorio. Il periodo di incubazione del COVID-19 varia da due a 14 giorni, con una media da cinque a sei giorni per i ceppi più diffusivi. Alcune varianti, in particolare Omicron e le sue sottovarianti, hanno un periodo di incubazione più breve (da tre a quattro giorni). Un individuo può essere altamente contagioso, benché ancora del tutto asintomatico a partire da circa 2 giorni prima dell'esordio clinico.

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

- Nell'urgenza di fare fronte alla pandemia sono stati sviluppati diversi vaccini, di cui elenchiamo solo quelli tuttora in uso. Per le circostanze e le tempistiche della loro introduzione, i vaccini anti-COVID sono probabilmente i vaccini per i quali esiste una documentazione di efficacia e di sicurezza più ampia e più affidabile.
  - Vaccini a mRNA: tramite un *carrier* liposomiale, veicolano molecole di RNA messaggero codificanti per la proteina *spike*. Le proteine che ne derivano suscitano la produzione di anticorpi neutralizzanti ed una risposta cellulo-mediata verso SARS-COV-2. I capostipiti di questa famiglia di vaccini sono: COMIRNATY® (tozinameran o BNT162b2 – prodotto da BioNTech/Pfizer) e SPIKEVAX® (elasomeroan o mRNA-1273 – prodotto da Moderna), entrambi basati sulla variante virale originaria (cosiddetta "Wuhan").
  - Vaccini a subunità proteica: I vaccini a subunità proteica sono composti da frammenti proteici della proteina *spike* del virus, sintetizzati da colture cellulari (NUVAXOVID®).
- A partire dalla stagione vaccinale del 2022, stati poi prodotti vaccini a mRNA aggiornati alla sequenza della proteina *spike* di varianti virali (VOCs) prevalenti in quel periodo:
  - COMIRNATY OMICRON XBB 1.5® (Raxtozinameran)
  - NUVAXOVID XBB 1.5®
  - SPIKEVAX XBB.1.5®
- Il prodotto raccomandato dal ministero della salute<sup>3</sup> per la campagna autunnale 2024-25 è solo uno: COMIRNATY JN.1® (bretovameran), con la raccomandazione di somministrarne una unica dose, indipendentemente dal fatto che il paziente sia mai stato vaccinato prima, purché ad almeno 3 mesi di distanza da una precedente dose di vaccino o da un'episodio di infezione/reinfezione da

---

<sup>bbb</sup> si è scelto di mantenere questa denominazione – "per COVID-19" - in linea con ACIP 2023, dato che la vaccinazione non protegge contro l'infezione da SARS-CoV-2 in sé, ma contro la sua forma polmonare grave



SARS-CoV-2. Anche per i pazienti più immunodepressi, l'indicazione è quella di fornire una sola dose di *booster* aggiornato<sup>cccc</sup>. Le linee-guida e le pubblicazioni sulle vaccinazioni anti-COVID nei pazienti ematologici gravemente immunodepressi (tra i quali, i pazienti sottoposti ad HSCT ed a CAR-T), essendo state elaborate nel 2022, riportano ancora le indicazioni del momento, a somministrare un ciclo completo di 3 dosi, dopo il trattamento (cosa che non è più attuale).

#### EVENTI AVVERSI

- Le reazioni più frequenti segnalate dopo la somministrazione dei vaccini anti-COVID sono reazioni locali, con dolore e, meno comunemente, gonfiore ed eritema nel sito di iniezione, e reazioni sistemiche con febbre, malessere, artromialgie, brividi e mal di testa.
- Miocardite e pericardite<sup>dddd</sup> sono stati osservati in casi molto rari – meno di 1 persona vaccinata su 10.000 – con BNT162b2 e mRNA-1273. Tali effetti si sono verificati più spesso nei maschi più giovani (12-39 anni), dopo la seconda dose di vaccino e solitamente entro 14 giorni dalla somministrazione, più spesso a 2-3 giorni. I quadri sono stati generalmente di lieve-moderata entità e il meccanismo eziopatogenetico non è ancora del tutto chiarito.
- Sono stati segnalati casi di miocarditi e pericarditi anche dopo la somministrazione di NUVAXOVID®, con frequenza ad oggi incerta visto il basso numero di dosi somministrate, anche se dati preliminari mostrano una frequenza di pericarditi superiore a quella dei vaccini a mRNA e pari a 13/100.000 dosi somministrate (dati australiani del 2022<sup>eeee</sup>), prevalentemente tra maschi di età compresa tra 18 e 49 anni. Si è osservato che prolungare l'intervallo tra le dosi a 8 settimane porterebbe ad una riduzione del rischio.
- Reazioni anafilattiche sono state riportate in rari casi dopo una dose di vaccino anti-COVID.

#### CONTROINDICAZIONI

- Nei soggetti che abbiano manifestato reazioni allergiche, anche gravi, dopo una dose di vaccino anti-COVID, è controindicato somministrare una seconda dose dello stesso prodotto, ma si può valutare (caso per caso) l'utilizzo di un altro vaccino (es. passare da vaccino a mRNA ad uno a subunità proteica).
- In caso di miocardite o pericardite comparse entro 3 settimane dalla somministrazione di un vaccino anti-COVID, è sconsigliato somministrarne ulteriori dosi, anche di tipo diverso.
- In caso di malattia acuta febbrile o non febbrile, rimandare la somministrazione del vaccino.
- In caso di storia di Sindrome Infiammatoria Multisistemica (MIS-A), una condizione causata da una reazione infiammatoria incontrollata in corso di infezione da SARS-CoV-2, la vaccinazione può essere effettuata se si ha avuto un completo recupero del paziente, inclusa la funzionalità cardiaca, e se sono trascorsi almeno 90 giorni dall'esordio del quadro di MIS. Lo stesso vale nel caso di MIS-A comparsa dopo una dose di vaccino anti-COVID.

---

<sup>cccc</sup> Non così lo schema ACIP aggiornato al 27/06/24, che per questi pazienti raccomanda:

- se mai vaccinato: 3 dosi di vaccino a mRNA o 2 di vaccino a subunità proteica;
- se già vaccinato con 1 sola dose di vaccino a mRNA: 2 dosi;
- se già vaccinato con 2 dosi di vaccino a mRNA: 1 dose.

<sup>dddd</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/safety-covid-19-vaccines>

<sup>eeee</sup> <https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-safety-report-23-09-2022>

Il *marker* surrogato di efficacia vaccinale dei vaccini anti-COVID-19 è la positività della sierologia quantitativa anti-*spike* (si riteneva protettivo verso le prime varianti, fino a omicron, un titolo  $\geq 250$  BAU<sup>ffff</sup>, ma anche i test per misurare anti-*spike* non sono più aggiornati sulla sequenza *spike* delle VOC più recenti). In ogni caso, la presenza anche di un titolo protettivo non giustifica il non completamento delle dosi vaccinali prescritte.

## **RACCOMANDAZIONI**

Le indicazioni ministeriali sono annualmente aggiornate sulla base dell'andamento epidemiologico, dell'acquisizione di eventuali nuove evidenze scientifiche, degli aggiornamenti dello stato autorizzativo dei vaccini utilizzabili e sulla scorta della disponibilità delle relative dosi.

- In contemporanea con la campagna antinfluenzale per la stagione 2024/25, il Ministero della Salute ha avviato una campagna nazionale di vaccinazione anti COVID-19 con l'utilizzo di un nuovo vaccino a mRNA adattato alla VOC JN.1. Obiettivo della campagna di vaccinazione è quello di prevenire la mortalità, le ospedalizzazioni e le forme gravi di COVID-19.
- Una dose del vaccino adattato è offerta attivamente alle categorie a maggior rischio:
  - persone di età pari o superiore a 60 anni;
  - ospiti delle strutture per lungodegenti;
  - donne che si trovino in qualsiasi trimestre di gravidanza o nel periodo *postpartum* comprese le donne in allattamento;
  - operatori sanitari e sociosanitari addetti all'assistenza negli ospedali, nel territorio e nelle strutture di lungodegenza; studenti di medicina, delle professioni sanitarie che effettuano tirocini in strutture assistenziali e tutto il personale sanitario e sociosanitario in formazione;
  - persone dai 6 mesi ai 59 anni di età compresi, con elevata fragilità, in quanto affette da patologie o con condizioni che aumentano il rischio di COVID-19 grave<sup>gggg</sup>;

---

<sup>ffff</sup> Sul tema del correlate of protection per SARS-CoV-2 vedi Gilbert et al., NEJM 2022<sup>160</sup>.

<sup>gggg</sup> - Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica, la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO, la fibrosi polmonare idiopatica, l'ipertensione polmonare, l'embolia polmonare e le malattie respiratorie che necessitino di ossigenoterapia;

- Malattie dell'apparato cardio-circolatorio (esclusa ipertensione arteriosa isolata), comprese le cardiopatie congenite e acquisite, le malattie coronariche, lo scompenso cardiaco e i pazienti post-shock cardiogeno;

- Malattie cerebrovascolari;

- Diabete/altre endocrinopatie severe quali diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, morbo di Addison, panipopituitarismo;

- Malattie neurologiche quali sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone, sclerosi multipla, distrofia muscolare, paralisi cerebrali infantili, *miasthenia gravis*, altre malattie neuromuscolari, patologie neurologiche disimmuni e malattie neurodegenerative;

- Obesità (BMI >30);

- Dialisi o insufficienza renale cronica;

- Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie, quali talassemia major, anemia a cellule falciformi e altre anemie croniche gravi;

- Patologia oncologica o onco-ematologica in trattamento con farmaci immunosoppressivi, mielosoppressivi, in attesa di trattamento o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure;

- Trapianto di organo solido in terapia immunosoppressiva;

- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (entro 2 anni dal trapianto o in terapia immunosoppressiva per malattia del trapianto contro l'ospite cronica);

- Attesa di trapianto d'organo;

- Terapie a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico Antigenico (cellule CAR-T);



- La vaccinazione viene consigliata anche a familiari, conviventi e *caregiver* di persone con gravi fragilità;

Infine, a richiesta, la vaccinazione è disponibile anche a coloro che non rientrano nelle categorie a rischio. Il richiamo, di norma, ha una valenza di 12 mesi.

È possibile la co-somministrazione dei nuovi vaccini adattati con altri vaccini (con particolare riferimento al vaccino antinfluenzale), fatte salve eventuali specifiche indicazioni d'uso o valutazioni cliniche. Solo il vaccino anti monkeypox deve essere distanziato di 4 settimane.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Nei soggetti non immunodepressi di età maggiore di 12 anni:

- Una dose di richiamo è raccomandata a distanza di almeno 3 mesi dall'ultima dose di vaccino anti-COVID-19 ricevuta o dall'ultima infezione (data del test diagnostico positivo), a prescindere dal numero di dosi precedentemente ricevute, dal tipo di vaccino ricevuto o dalle precedenti diagnosi di infezione.
- Una singola dose di vaccino adattato a mRNA è sufficiente anche per coloro che non sono mai stati vaccinati (ciclo primario).

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

3. CIRCOLARE MINISTERIALE VAX COVID 2024-25.

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=102602&parte=1%20&serie=null>

159. Gilbert PB, Donis RO, Koup RA, Fong Y, Plotkin SA, Follmann D. A Covid-19 Milestone Attained — A Correlate of Protection for Vaccines. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2203-2206. doi:10.1056/NEJMp2211314

- 
- Immunodeficienze primitive (es. sindrome di DiGeorge, sindrome di Wiskott-Aldrich, immunodeficienza comune variabile etc.);
  - Immunodeficienze secondarie a trattamento farmacologico (es: terapia corticosteroidica ad alto dosaggio, farmaci immunosoppressori, farmaci biologici con rilevante impatto sulla funzionalità del sistema immunitario etc.);
  - Asplenia anatomica o funzionale Pregressa splenectomia o soggetti con indicazione alla splenectomia in elezione;
  - Infezione da HIV con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), o con conta dei linfociti T CD4+ <200 cellule/ $\mu$ l o sulla base di giudizio clinico;
  - Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;
  - Sindrome di Down;
  - Cirrosi epatica o epatopatia cronica grave;
  - Disabili gravi ai sensi della legge 104/1992 art. 3 comma 3.

# ANTI-EPATITE A (HAV)

[TORNA ALL'INDICE](#)

## CONTESTO

- Il virus dell'epatite A (HAV) è trasmesso per via orofecale, tramite bevande o alimenti crudi o non sufficientemente cotti, nei paesi dove ne esiste un'elevata circolazione.
- Nei paesi industrializzati, l'età degli individui colpiti è aumentata progressivamente e le popolazioni a rischio sono cambiate: tra il 1998 e il 2010 microepidemie si verificavano principalmente negli asili nido e nelle scuole, invece nell'ultimo decennio ha prevalso la diffusione sessuale MSM (in particolare, vi è stata un'epidemia transnazionale europea nel 2017, legata a *networks* sessuali).
- HAV causa un'epatite infettiva generalmente autolimitante che, quando è acquisita in età infantile, decorre asintomatica o pauci-sintomatica. Invece, le infezioni in età adulta sono caratterizzate da epatite acuta itterica. L'incubazione può durare da 15 a 50 giorni, la fase sintomatica da alcune settimane ad addirittura diversi mesi. Anche i casi asintomatici sono contagiosi.
- Sono segnalati casi rari (inferiori al 5% degli adulti) di colestasi prolungata (superiore ai 3 mesi, in casi estremi fino ad un anno). Altrettanto rara (10%) è una forma polifasica, con sintomi, danno biochimico e contagiosità ricorrenti, entro sei mesi dalla prima infezione, anche più di una volta.
- L'HAV non può causare infezioni croniche, ma i bambini affetti possono eliminare il virus per molti mesi<sup>160</sup>.
- L'insufficienza epatica acuta da HAV è rara, si verifica in circa 1 caso su 300 e molto raramente provoca la morte o la necessità di trapianto di fegato.
- Manifestazioni extraepatiche, rarissime e legate ad una vasculite da immunocomplessi, includono eruzioni cutanee, lesioni renali, miocardite e problemi neurologici come sindrome di Guillain-Barré, neurite ottica e mielite trasversa.
- *Marker* surrogato di protezione vaccinale sono gli anticorpi totali anti-HAV.

## RACCOMANDAZIONI

- Il vaccino contro l'epatite A contiene virus inattivato. È disponibile come vaccino singolo o combinato con un vaccino contro l'epatite B (esiste anche una formulazione per i viaggiatori, combinata con il vaccino antitifico parenterale). La vaccinazione è possibile a partire dall'età di 1 anno, ma bisogna prestare attenzione al dosaggio (quello pediatrico è la metà di quello raccomandato per l'adulto). La ragione, per cui al di sotto di un anno il vaccino è *off-label*, è semplicemente una ridotta efficacia, per l'interferenza con gli anticorpi materni: non si tratta di un problema di sicurezza.
- La vaccinazione monovalente contro l'epatite A prevede due dosi da somministrare ad un intervallo di 6-12 mesi (in ogni caso, se anche la seconda dose viene ritardata di molti anni, non c'è motivo per non considerare valida la prima dose, in altre parole non è necessario ricominciare da capo). Nei bambini, la dose di richiamo è prevista in un periodo compreso tra 6 e 18 mesi dalla prima.
- La vaccinazione per epatite A è indicata per soggetti a rischio, tra cui: epatopatici cronici (di qualunque grado ed eziologia), HIV-positivi, MSM, tossicodipendenti, individui con esposizione lavorativa (es. addetti ad impianti fognari, impiegati in laboratori di ricerca, o a contatto con primati non umani, con possibile infezione da HAV), viaggiatori in paesi con infezione endemica da HAV, contatto stretto e personale con individuo da paese endemico (nei primi 60 giorni dopo l'arrivo).



- Una sola dose di vaccino HAV protegge per 12 mesi, effettuando il richiamo si estende la protezione probabilmente a 25 anni.
- Nell'imminenza di un viaggio a rischio, si consiglia di effettuare almeno una dose di vaccino, almeno 14 giorni prima della partenza, anche se la vaccinazione è comunque raccomandata a qualsiasi distanza dalla partenza, dato che in ogni caso il vaccino, se anche non protettivo, attenua la malattia.
- La vaccinazione combinata epatite A+B prevede, nei ragazzi: 2 o 3 dosi nell'arco di 6 mesi, a seconda del prodotto. Dai 16 anni compiuti, sono necessarie 3 dosi (la seconda dopo 1 mese e la terza dopo 6). Le dosi successive alla prima servono a proteggere per HBV, mentre con una sola dose si ha già protezione piena per HAV.
- Controindicazioni: documentata ipersensibilità. HAVRIX® contiene fenilalanina, pertanto è controindicato in caso di fenilchetonuria. TWINRIX® può contenere tracce di neomicina, pertanto controindicato in caso di nota allergia. I cappucci delle siringhe pre-riempite contengono lattice di gomma naturale.
- Precauzioni: Non ci sono controindicazioni a vaccinare per HAV in corso di gravidanza, laddove questo sia indicato ed urgente.

#### PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

In caso di microepidemie, vi è l'indicazione ad una profilassi vaccinale post-esposizione, sempreché realizzabile entro al massimo 14 gg dall'esposizione a rischio (in questi casi, non è pratico attendere l'esito preliminare della sierologia HAV). Meglio utilizzare in questi casi vaccini HAV monovalenti, dato che contengono una dose maggiore di componente HAV, rispetto ai combinati. Le dosi successive andranno effettuate a tempo debito.

Solo in casi realmente eccezionali (ad esempio soggetto grave epatopatico, non immune, dopo contatto stretto con caso, oppure paziente gravemente immunodepresso, per il quale è improbabile la risposta al vaccino) è possibile ricorrere alla somministrazione di Ig umane polispecifiche, che – provenendo da donatori - contengono un titolo variabile di Ig specifiche anti-HAV. In questi casi, le Ig vengono sempre somministrate unitamente ad una dose di vaccino (in altra sede, i.m.). Il dosaggio di Ig consigliato è quello di 0.1 mL/Kg.

#### PRODOTTI DISPONIBILI

VACCINI MONOVALENTI ANTI-HAV: mancando uno standard di riferimento, le unità di virus contenuto nei diversi prodotti non sono confrontabili ed i prodotti sono comunque intercambiabili, indipendentemente dal numero di unità indicato (si può iniziare con una marca e somministrare una marca differente per il richiamo). In caso di carenza di prodotto per adulti è possibile utilizzare una dose doppia di prodotto per bambini (per questo motivo, indichiamo anche i prodotti pediatrici).

VAQTA® 50 unità/mL (virus inattivato), a partire dai 18 anni.
VAQTA PEDIATRICO® 25 unità/mL (virus inattivato), da 1 a 17 anni di età.
HAVRIX® 1440 unità ELISA/mL (virus inattivato), a partire dai 16 anni.
HAVRIX JUNIOR® 720 unità ELISA/mL (virus inattivato), da 1 a 16 anni.
AVAXIM® 160 unità/mL (virus inattivato), a partire dai 16 anni.
AVAXIM JUNIOR® 80 unità/mL (virus inattivato), da 1 a 16 anni.

VACCINO BIVALENTE ANTI-HAV/ANTI-HBV: anche in questo caso manca uno standard di riferimento per le unità di HAV ed i prodotti sono intercambiabili, purché sia conservata la composizione.

TWINRIX®: HAV 720 unità ELISA; HBV 20 mcg, in 1.0 mL, dai 16 anni.
TWINRIX PEDIATRICO®: HAV 360 unità ELISA; HBV 10 mcg, in 0.5 mL, da 1 a 16 anni.
AMBIRIX®: HAV 720 unità ELISA; HBV 20 mcg, in 1.0 mL, dai 16 anni.

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

VACCINO MONOVALENTE:

Seduta vaccinale	Vaccino
T0	HAV (1)
T1 (dopo 6-12 mesi da T0)	HAV (2)

VACCINO BIVALENTE:

Seduta vaccinale	Vaccino
T0	HAV-HBV (1)
T1 (+1 mese da T0)	HAV-HBV (2)
T2 (+6 mesi da T0)	HAV-HBV (3)

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

160. Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, et al. Hepatitis A Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Transmission and Evidence of Prolonged Viral Excretion among Preterm Infants. J Infect Dis. 1991;164(3):476-482. doi:10.1093/infdis/164.3.476



## ANTI-EPATITE B (HBV)

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- Il virus dell'epatite B (HBV) dà luogo ad una patologia esclusivamente epatica, vaccino-prevenibile, diffusa in tutto il mondo. Con le sue conseguenze, è tra le prime dieci cause di morte. Nel 2019, la WHO ha stimato in 296 milioni i soggetti HBsAg-positivi su scala globale e ha definito i *setting* epidemiologici ad "alta", "intermedia" e "bassa" endemia, a seconda della prevalenza di HBsAg-positività > 8%, o 2-8%, o < 2% nella popolazione in questione.
- L'essere umano è l'unico ospite naturale, il contagio avviene tramite scambio di fluidi corporei, principalmente fluidi sessuali e sangue (od oggetti contaminati da sangue: il virus può permanere infettante, al di fuori dell'organismo, come ad esempio all'interno di aghi di siringhe, fino a 7 gg), oppure per via verticale (nel 10% delle gravidanze di madre HBsAg positiva, principalmente al parto). Anche i morsi possono trasmettere HBV, che è nella saliva. Esiste un rischio rilevante di trasmissione orizzontale (tra bambini in età prescolare, nei paesi ad elevata endemia, oppure a livello intrafamiliare, per i conviventi di soggetti HBsAg positivi, spesso senza un'occasione di contagio identificata). Anche nei soggetti istituzionalizzati con deficit cognitivi o disturbi del comportamento è frequente la trasmissione orizzontale.
- Grazie alla vaccinazione universale ed all'utilizzo di PrEP con tenofovir (attivo sia su HIV che su HBV) l'incidenza di epatite virale acuta in Italia è in progressivo calo (153 casi nel 2023, prevalentemente in maschi adulti: di nota, il fattore di rischio riportato è stato nel 29% "cure odontoiatriche" e nel 20% "trasmissione nosocomiale")<sup>hhhh</sup>.
- Il periodo di incubazione varia da 40 a 160 giorni. L'infezione acuta itterica si osserva nel 10% dei bambini e nel 30-50% degli adulti. Un così lungo periodo d'incubazione rende attuabile una strategia di immunoprofilassi attiva post-esposizione, indicata fino a 7 gg dopo l'esposizione e rende ragionevole attuare la immunoprofilassi passiva solo in casi giudicati ad elevato rischio<sup>iiii</sup>.
- HBV infetta principalmente gli epatociti. L'entry virale richiede l'interazione tra HBsAg ed il recettore cellulare NTCP: anticorpi leganti HBsAg (in particolare il cosiddetto determinante "a" di HBsAg) sono quindi neutralizzanti. L'epatite acuta può avere un decorso fulminante, le forme croniche possono evolvere a cirrosi epatica ed/od epatocarcinoma, ma questo solo nel caso in cui si mantenga una replicazione virale persistente (per quanto minima). La sierconversione da HBsAg ad HBsAb, salvo rare eccezioni (mutanti *escape*) equivale al controllo della replicazione: se questa convesione non si verifica nell'arco (convenzionalmente definito) di 6 mesi dopo l'infezione, si parla di epatite "cronica".
- La cronicizzazione dell'infezione risente fortemente dell'età a cui è stata contratta l'infezione: il 90% degli individui infettati alla nascita cronicizza, rispetto al 5% di quelli infettati in età adulta (se non immunocompetenti, il rischio si accresce).
- In ogni caso, la sierconversione da HBsAg-positività ad HBsAb positività non implica la scomparsa di HBV dall'organismo: esso infatti rimane sia integrato nel DNA cellulare, che sotto forma di cccDNA nel nucleo degli epatociti, e la replicazione si può riattivare, in seguito ad immunodepressione.
- Sono sempre possibili (ma rare) sierconversioni ad anti-s anche molti anni dopo l'infezione, sia spontanee, che favorite dalla terapia antivirale, dopo molti mesi di soppressione della replicazione

---

<sup>hhhh</sup> <https://www.epicentro.iss.it/epatite/bollettino/Bollettino-n.14-marzo-2024.pdf>

<sup>iiii</sup> Anche laddove la vaccinazione post-esposizione non riuscisse a prevenire l'infezione, si ritiene che ne attutisca la severità e riduca le probabilità di evoluzione verso forme croniche.

(si pensa che questo possa dipendere dal superamento di un meccanismo inibitorio, sui cloni B-linfocitari deputati a produrre HBsAb, esercitato dallo stesso HBsAg)<sup>161,162</sup>.

- HBV si presenta in 10 genotipi, sui quali l'efficacia neutralizzante di HBsAb è pienamente conservata. Esiste una circolazione minoritaria di mutanti HBV *escape*, che cioè non sono neutralizzati dagli HBsAb indotti dai vaccini attualmente disponibili. Si tratta di un fenomeno ad oggi del tutto minoritario, che non ha intaccato l'efficacia della campagna di vaccinazione universale.
- La presenza di HBsAb può essere secondaria alla vaccinazione, oppure alla infezione naturale, mentre la presenza di HBcAb è sempre e solo secondaria all'infezione naturale: infatti, tutti i vaccini per HBV contengono solo e soltanto HBsAg in dosi, isoforme<sup>jjj</sup> e formulazioni variabili.
- L'utilità della vaccinazione dei soggetti con HBcAb-positività isolata è ancora dibattuta, ma potrebbe essere da considerare, nell'ottica di tentare eventualmente la sospensione della profilassi a lungo termine con analoghi nucleotidici (dopo sieroconversione ad anti-s), nei soggetti con storia di infezione da HBV, in cui sia subentrata una grave immunodepressione (trapiantati di midollo, che abbiano perso il titolo HBsAb).

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

I primi vaccini anti-HBV, in pratica HBsAg purificato dal siero di pazienti cronicamente infetti, sono stati approntati nel 1969, ma sono stati ben presto sostituiti da vaccini ricombinanti (più economici e sicuri). Tutti i vaccini anti-HBV sono in qualche modo adiuvati.

Sono disponibili:

### Vaccini monovalenti:

- monogenici, contengono solo l'isoforma SHB di HBsAg, prodotta da linee cellulari di lievito (e quindi non glicosilata), adiuvata con:
  - sali di alluminio: ENGERIX B®, RECOMBIVAX B®, HBVAXPRO®;
  - nuovi adiuvanti: FENDRIX® (adiuvato con AS04C, registrato per pazienti con IRC, che siano o no in dialisi), HEPLISAV B® (adiuvato con CpG 1018, un oligonucleotide composto da citidina-fosfoguanosina, in grado di stimolare i TLR di tipo 9);
- a 3 antigeni (PREHEVBRI®), contenente tutte e tre le isoforme di HBsAg, glicosilate (perché prodotte in linee cellulari di criceto), adiuivate con idrossido di alluminio. Viene considerato maggiormente immunogeno, dato che contiene più epitopi (in grado di stimolare anche risposte cellulari) e che gli HBsAg sono glicosilati.

### Vaccini combinati:

- con il vaccino per HAV;
- con altri vaccini dell'infanzia (cosiddetta "esavalente", i cui prodotti sono *off-label* per l'adulto, anche perché il dosaggio di HBsAg che contengono è quello pediatrico; in essi HBsAg è adsorbito su sali di alluminio).

In generale, i vaccini (sia monovalenti, che combinati) monogenici ed adiuvati con sali di alluminio sono intercambiabili e la vaccinazione iniziata con un prodotto può essere completata con un altro. La dose

---

<sup>jjj</sup> HBsAg esiste in tre isoforme principali: *large* (LHB), *middle* (MHB) e *small* (SHB), variamente glicosilate, quando prodotte dall'epatocita. Esse corrispondono alle regioni codificanti PreS1+PreS2+S (LHB), PreS2+S (MHB) e S (SHB)<sup>164</sup>. In tutte le isoforme è presente il determinante antigenico principale degli anticorpi neutralizzanti, chiamato "a". I vaccini ricombinanti derivati da colture cellulari di lievito contengono solo SHB, non glicosilato, invece i vaccini prodotti su linee cellulari di mammifero sono variamente glicosilati, cosa che ne accresce il potere immunogeno. Inoltre, sono state osservate migliori risposte ai vaccini contenenti le tre isoforme di HBsAg, rispetto alla sola SHB.



raccomandata di HBsAg che i vari prodotti (monogenici ed adiuvati con sali di alluminio) contengono è solitamente:

- 10 mcg nelle preparazioni pediatriche, tranne HBVAXPRO® (la cui preparazione pediatrica contiene 5 mcg di HBsAg);
- 20 mcg nelle preparazioni per adulti (di solito, dai 15 anni), tranne HBVAXPRO® (di cui gli adulti devono ricevere 10 mcg, a meno che non abbiano IRC);
- 40 mcg nelle preparazioni per pazienti (maggiori di 15 aa<sup>kkkk</sup>) con IRC terminale o già in emodialisi (anche ottenibili con doppia dose di un vaccino da 20 mcg).

ENGERIX B®: 10 o 20 mcg monogenico; 3 dosi: 0-1-6 mesi.
HBVAXPRO®: 5 – 10 – 40 mcg monogenico; 3 dosi: 0-1-6 mesi.
TWINRIX®: 10 – 20 mcg monogenico combinato con HAV; 3 dosi: 0-1-6 mesi.
AMBIRIX®: 20 mcg monogenico combinato con HAV; 2 dosi: 0-6 mesi.
("esavalente" <i>off-label</i> per adulti: INFANRIX HEXA®, o VAXELIS®... : contengono 10 mcg di HBsAg)

Invece, i vaccini con nuovi adiuvanti o a tre antigeni non sono generalmente intercambiabili con quelli di cui sopra, anche se possono essere utilizzati eccezionalmente per completare schedule di vaccinazione già iniziate con altri prodotti, seguendo però la schedula tradizionale a 3 dosi. Possono poi essere utilizzati come dose di richiamo, anche se il ciclo primario è stato fatto con altri prodotti.

FENDRIX®: 20 mcg monogenico, adiuvato con AS04C, solo per > 15 aa; 4 dosi: 0-1-2-6 mesi.
HEPLISAV B®: 20 mcg monogenico, adiuvato con CpG 1018, solo per l'adulto; 2 dosi: 0-1 mese.
PREHEVBRI®: 10 mcg a tre antigeni (HBsAg S 83%, pre-S1 11%, pre-S2 6%), adiuvato con sali di alluminio, solo per l'adulto; 3 dosi: 0-1-6 mesi.

#### CONTROINDICAZIONI AL VACCINO:

- Grave allergia a componenti del vaccino;
- Stato febbrile intercorrente.

La gravidanza non è una controindicazione a ricevere vaccini anti-HBV, purché sia ritenuto necessario, per profilassi pre- o post-esposizione. Negli altri casi, si consiglia di attendere la fine della gestazione. In gravidanza è preferibile non utilizzare vaccini con nuovi adiuvanti; l'allattamento non costituisce un problema.

## **RACCOMANDAZIONI**

- La vaccinazione anti-HBV è obbligatoria in Italia per tutti i nuovi nati, a partire dal 1991<sup>llll</sup>. Fino al 2003, a tutti gli individui che andavano a compiere 12 anni avrebbe dovuto essere proposta la vaccinazione (un soggetto nato prima del 1979 potrebbe non essere stato vaccinato).
- In particolare, poi, è raccomandata la vaccinazione di:
  - tutti i soggetti ad elevato rischio di infezione (tossicodipendenti, *sex-workers* o soggetti ad elevata promiscuità sessuale, pazienti frequentemente trasfusi o dializzati, chi facilmente

<sup>kkkk</sup> Non ci sono indicazioni definite sulla dose di HBsAg da utilizzare per vaccinare gli individui con IRC grave o in emodialisi, prima dei 15 anni di età: Green Book consiglia dose standard di 10 mcg e schema a 4 dosi.

<sup>llll</sup> Vedi legge 27 maggio 1991, n. 165 e Decreto Ministero Sanità 20 novembre 2000.

possa pungersi con aghi - come tatuatori e *piercers*, sanitari, operatori ecologici – o chi sia a contatto stretto con soggetti HBsAg-positivi, come i detenuti e le guardie penitenziarie o i conviventi di pazienti HBsAg-positivi);

- tutti i soggetti che – in caso di infezione – avrebbero conseguenze potenzialmente gravi: pazienti immunodepressi, diabetici ed epatopatici.
- Il *marker* surrogato di risposta vaccinale, determinato in una coorte di bambini Gambiani<sup>164</sup>, è convenzionalmente un titolo di HBsAb > 10 mUI/mL. Come per qualsiasi altro vaccino, non tutti i soggetti vaccinati sviluppano una risposta immunitaria protettiva e questo risente fortemente dell'età al momento della vaccinazione (adulti rispondono meno) e della presenza di comorbidità. I bambini vaccinati alla nascita hanno quasi 100% di risposta, che scende al 90% negli adulti immunocompetenti vaccinati oltre i 40 aa ed a 75% oltre i 65 aa. Inibiscono la risposta anche l'obesità, il fumo, o una qualsiasi immunodepressione (ad esempio la IRC).
- In caso di IRC/emodialisi, in particolare, è indicato utilizzare una dose di 40 mcg ed il Green Book inglese consiglia di utilizzare FENDRIX®, che è specificamente registrato per questa indicazione.
- Dopo la vaccinazione, in tutti gli individui i livelli di anti-HBs diminuiscono nel tempo, ma gli individui immunocompetenti, che abbiano raggiunto un livello di anti-HBs ≥10 mIU/mL 1-2 mesi dopo il ciclo primario, vanno considerati per sempre protetti, anche se poi i livelli di anti-HBs scendono a <10 mIU/mL. Per questo, per i soggetti immunocompetenti, che abbiano avuto una risposta documentata ad un ciclo di immunizzazione primario, non vi è indicazione a vaccinazione di richiamo.
- Solo nei soggetti con potenziale esposizione cronica ad HBV (tipicamente soggetti in emodialisi), vi è l'indicazione a verificare annualmente che i livelli di HBsAb siano al di sopra di 10 mUI/mL e, in caso contrario, a somministrare dosi di richiamo.
- In caso un paziente si dimostri non-responder, la prima cosa da fare è verificare che non sia già HBsAg-positivo o HBcAb-positivo. Se così non è, va tentato un secondo ciclo di vaccinazione, possibilmente utilizzando un vaccino con nuovi adiuvanti od a tre antigeni. In questo caso, il secondo ciclo di vaccinazione porterà ad una risposta nel 50% dei soggetti circa. Qualora anche il secondo ciclo vaccinale risultasse inefficace, non ha senso insistere: in caso di esposizione al contagio, il paziente andrà eventualmente trattato con HBIG.
- Nei casi in cui un soggetto abbia HBsAb < 10 nonostante sia stato effettivamente vaccinato, magari anni prima e senza successiva verifica del titolo HBsAb (cosa abituale e corretta: non c'è indicazione a controllare HBsAb se non in pazienti immunodepressi o con particolari rischi), è impossibile distinguere fra una perdita di HBsAb od una non risposta primaria. In questi casi, è indicato somministrare una dose "*challenge*" di vaccino, per stimolare una eventuale risposta anamnesticca: se a 4 settimane dalla somministrazione della dose *challenge* si otterranno valori di HBsAb > 10 mUI/mL, il paziente aveva risposto ed è già protetto. Viceversa, sarà da completare il ciclo vaccinale e da verificare nuovamente la risposta, al suo termine.
- A parte il caso suddetto (dopo dose *challenge*), non c'è indicazione a dosare HBsAb prima del completamento del ciclo vaccinale (ed un eventuale risultato < 10 non preclude la possibilità di una risposta tardiva).

## PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Nel caso di recente esposizione ad HBV è possibile una profilassi post-esposizione, da effettuarsi il più precocemente possibile (idealmente entro 24 h e non oltre i 7 gg), che dipende dal tipo di rischio e dal soggetto esposto (non considereremo la profilassi *peri-partum* del neonato, dato che esula dall'argomento del presente documento – vedi Green Book):

- Rischio elevato, soggetto esposto non vaccinato: vaccinazione con schema accelerato + HBIG;
- Rischio elevato, soggetto che non ha completato lo schema vaccinale: una dose di vaccino e, appena possibile, completare il ciclo;



- Rischio elevato in paziente vaccinato con ciclo completo: valutare se dose *booster* di vaccino (a meno che non abbia già ricevuto una dose negli ultimi 12 mesi), oppure dosaggio urgente HBsAb: se > 10 mUI/mL non necessaria alcuna profilassi;
- Paziente vaccinato ma noto non-responder oppure in terapia con farmaci ad elevato potere immunodepressivo: dose *booster* di vaccino + HBIG e valutare se somministrare dopo un mese una seconda dose di HBIG.

La dose standard di HBIG per adulti è di 0.06 mL/Kg (solitamente 500 UI). HBIG viene somministrato per iniezione intramuscolare, in una sede diversa da quella in cui viene somministrato il vaccino. Deve essere scelta una massa muscolare appropriata (ad esempio, deltoide o gluteo<sup>mmmm</sup>) in cui iniettare il grande volume di HBIG richiesto.

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo, anamnesi di reazione allergica severa dopo precedente dose di qualsiasi vaccino anti-epatite B, allergia a qualsiasi componente del vaccino (inclusi il lievito, in caso di HEPLISAV B® e il lattice in caso di RECOMBIVAX B®).

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Sono state codificate diverse schedule vaccinali per HBV, che dipendono dal tipo di vaccino, dalla capacità di risposta dell'individuo e della eventuale necessità di protezione in tempi rapidi:

- SCHEMA STANDARD (vaccini monovalenti adiuvati con alluminio e PREHEVBRI®): 0 -1 – 6 mesi;
- SCHEMA ACCELERATO: 0-1-2-12 mesi (comporta sempre la 4° dose a 12 mesi);
- SCHEMA SUPER-ACCELERATO (solitamente utilizzato post-esposizione o nell'imminenza di un viaggio): 0-7-21 gg (come sopra, per protezione a lungo termine occorre la 4° dose a 12 mesi);
- SCHEMA PER HEPLISAV®: 0-1 mese (ma solo se si utilizza Heplisav® per entrambe le dosi);
- SCHEMA PER IRC/EMODIALISI: 0-1-2-12 mesi con dose doppia, ma HEPLISAV® ha 0-1-2-4 mesi e dose resta 20 mcg, come in chi non ha IRC. FENDRIX® è registrato solo per utilizzo con questo schema.

In caso di dosi saltate, si consiglia di riprendere la vaccinazione dalla dose non somministrata e completarla, senza ricominciare da capo.

---

<sup>mmmm</sup> Il gluteo, invece, non è mai una sede opportuna per i vaccini dell'adulto.

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

161. Kondo Y, Ninomiya M, Kakazu E, Kimura O, Shimosegawa T. Hepatitis B Surface Antigen Could Contribute to the Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus Infection. *ISRN Gastroenterol.* 2013;2013:1-8. doi:10.1155/2013/935295

162. Tsai KN, Kuo CF, Ou JHJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol.* 2018;26(1):33-42. doi:10.1016/j.tim.2017.07.006

163. Wunderlich G, Bruss V. Characterization of early hepatitis B virus surface protein oligomers. *Arch Virol.* 1996;141(7):1191-1205. doi:10.1007/BF01718824

164. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What Level of Hepatitis B Antibody Is Protective? *J Infect Dis.* 1999;179(2):489-492. doi:10.1086/314578

CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management, December 20, 2013 / 62(RR10);1-19



## ANTI-MONKEYPOX (HMPX)

[TORNA ALL'INDICE](#)

### CONTESTO

- Il virus del vaiolo delle scimmie (*monkeypox*) è un *Orthopoxvirus* (stesso genere del virus *Variola* che causa il vaiolo, e del virus *Vaccinia* che causa il vaiolo delle mucche). Esso può infettare anche la specie umana e dare luogo ad eventi epidemici: in questi casi si parla di *human monkeypox* (HMPX).
- Esistono due *clades* geneticamente distinti:
  - *clades* I (Africa centrale, bacino del Congo), clinicamente più severo con maggiore trasmissibilità umana e maggiore letalità
  - *clades* II (Africa occidentale)
- Epidemia HMPX 2022: da maggio 2022 sono stati segnalati casi e catene di trasmissione in paesi non endemici, senza collegamenti epidemiologici diretti con le aree di endemia africane. Dal 23/07/22 al 11/05/2023 l'OMS ha considerato l'epidemia una *Public Emergency of International Concern* (PHEIC). La maggior parte dei casi durante l'epidemia del 2022 sono stati osservati tra *men who have sex with men* (MSM) e che hanno riferito rapporti sessuali recenti con uno o più *partners*.
- Secondo studi osservazionali la vaccinazione contro il vaiolo (interrotta in Italia nel 1981) può raggiungere fino all'85% di efficacia nella prevenzione di HMPX. Le persone vaccinate contro il vaiolo possono presentare una malattia più lieve se infettate. Per la prevenzione è disponibile un vaccino di terza generazione contro il vaiolo umano (MVA-BN), basato su una forma attenuata del virus vaccinico vivo Ankara modificato, non replicante. Ad agosto 2022, EMA ha raccomandato di estendere l'uso di questo vaccino anche per l'immunizzazione contro HMPX.

### RACCOMANDAZIONI

- La vaccinazione con MVA-BN (Jynneos®/Imvanex®), durante l'epidemia, è stata offerta come profilassi pre-esposizione, alle seguenti categorie di persone:
  - età pari o superiore a 18 anni;
  - personale di laboratorio con possibile esposizione diretta a *Orthopoxvirus*;
  - persone *gay*, *transgender*, bisessuali e altri uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM), che rientrano nei seguenti criteri di rischio:
    - storia recente (ultimi 3 mesi) con più *partners* sessuali;
    - partecipazione a eventi di sesso di gruppo;
    - partecipazione a incontri sessuali in locali/*clubs/cruisings/saune*;
    - recente infezione sessualmente trasmessa (almeno un episodio nell'ultimo anno);
    - abitudine alla pratica di associare gli atti sessuali al consumo di droghe chimiche (Chemsex).
- Via di somministrazione: intradermica (0.1 mL) o sottocutanea (0.5 mL), considerate intercambiabili<sup>nnnn</sup>.

---

<sup>nnnn</sup> CDC consente anche l'utilizzo della somministrazione intradermica dopo una prima dose sottocute, mantenendo un intervallo di 28 giorni.

## **PRODOTTI DISPONIBILI**

JYNNEOS®	Distribuito negli USA, autorizzato da FDA per vaiolo e vaiolo delle scimmie nei soggetti adulti ad alto rischio di infezione
IMVANEX®	Distribuito in Europa, autorizzato da EMA per vaiolo e vaiolo delle scimmie
IMVAMUNE®	Distribuito in Canada

## **SCHEDULA CONSIGLIATA**

Due dosi di vaccino a distanza di almeno 28 giorni<sup>000</sup>.

<b>Seduta vaccinale</b>	<b>Vaccino</b>
T0	MVA (1)
T1 (+28 giorni)	MVA (2)

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

<https://www.who.int/emergencies/situations/monkeypox-oubreak-2022>

<https://www.epicentro.iss.it/mpox/>

<https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/vaccines/vaccine-recommendations.html>

<https://www.salute.gov.it/portale/vaioloScimmie/homeVaioloScimmie.jsp>

---

<sup>000</sup> Nelle persone appartenenti ai gruppi target che abbiano ricevuto in passato almeno una dose di vaccino antivaiolo o di MVA-BN o che abbiano concluso il ciclo vaccinale di due dosi di MVA-BN da oltre due anni, è sufficiente la somministrazione di una sola dose di richiamo.



## F.A.Q

[TORNA ALL'INDICE](#)

CHE TIPO DI PROFILASSI ANTIBIOTICA LONG-TERM CONTRO GERMI CAPSULATI PUO' ESSERE IMPIEGATA NEL PAZIENTE SPLENECTOMIZZATO ED IMMUNODEPRESSO?

QUALI VACCINI SONO COSOMMINISTRABILI?

COSA SI INTENDE PER DOSI EQUIVALENTI DEI PRINCIPALI FARMACI CORTICOSTEROIDI?

COME SI STABILISCE LA POTENZA RELATIVA DELLE VARIE TERAPIE IMMUNODEPRESSIVE?

COME EFFETTUARE LE VACCINAZIONI NEI SOGGETTI CONVIVENTI DI PAZIENTI IMMUNODEPRESSI?

COSA FARE IN CASO DI TERAPIA (RECENTE O CONCOMITANTE) CON DERIVATI DELLE IMMUNOGLOBULINE?  
Vedi: Guida alle Controindicazioni ISS 2018, allegato 5, pag 147.

COME COMPORTARSI CON UN PAZIENTE GIA' VACCINATO PER HBV, SENZA SUCCESSIVA VERIFICA DELLA RIPOSTA HBsAb E CHE ALLA NOSTRA VALUTAZIONE RISULTI HBsAb NEG?

COME GESTIRE UN *NON RESPONDER* ALLA VACCINAZIONE HBV?

COME SI STABILISCE SE UN PAZIENTE È IMMUNE A VARICELLA?

COME SI STABILISCE SE UN PAZIENTE È IMMUNE A MORBILLO O A ROSOLIA?

COME COMPORTARSI CON CHI HA UNA PREGRESSA DIAGNOSI DI GUILLAIN-BARRE'? PUO' ESSERE VACCINATO?

Vedi: Guida alle Controindicazioni ISS 2018, pag. 33.

IL VACCINO ANTI-ZOSTER È CONTROINDICATO IN CHI HA AVUTO UN RECENTE EPISODIO DI ZOSTER?

## PROFILASSI ANTIBIOTICA LONG-TERM CONTRO GERMI CAPSULATI

[TORNA ALLE F.A.Q.](#)

Nei soggetti contemporaneamente asplenic ed immunodepressi (ad esempio un soggetto splenectomizzato per la terapia di un linfoma o di una neoplasia del pancreas, che abbia già in corso una chemioterapia quando vaccinato), la profilassi vaccinale non può essere ritenuta sufficiente e va integrata con la somministrazione profilattica di antibiotici attivi sui germi capsulati principali.

Le seguenti raccomandazioni sono necessariamente basate sulla nostra personale interpretazione, a causa della assoluta mancanza di studi sulla efficacia della profilassi antibiotica nel paziente asplenic, condotti in epoca successiva all'entrata in uso dei vaccini coniugati anti-pneumococchi.

Suggeriamo di profilassare:

- fino ad un anno dopo la splenectomia, quando essa venga eseguita prima dei 16 aa;
- tutti i minori di 2 aa;
- tutti gli immunodepressi, finché persiste il deficit immunitario;
- tutti i sopravvissuti ad una OPSI, *life-long*...

... *“whichever comes last”* (ovvero estendendo l'indicazione fino al conseguimento della condizione più tardiva).

Le modalità di profilassi sono le seguenti (modificato da Salvadori, 2014<sup>165</sup>):

Primi 3 mesi di vita	AMX/CLA o AMX 10 mg/Kg ogni 12 h
Dal terzo mese a 5 anni	AMX 10 mg/Kg ogni 12 h
Dopo i 5 anni	AMX 250 mg ogni 12 h

AMX = amoxicillina, AMX/CLA = amoxiclavulanato

(Anche se non sono disponibili dati, che dimostrino l'efficacia nei confronti dei germi capsulati della profilassi con cotrimossazolo a bassa dose, che molti pazienti ematologici già fanno in prevenzione primaria della pneumocistosi polmonare, la cosa è biologicamente molto plausibile).

In chi è allergico ai beta-lattamici, non vi sono alternative consigliate (può avere senso tentare con una cefalosporina di 1° generazione, nel caso in cui si tratti di allergia non grave e probabilmente limitata alle penicilline).

## BIBLIOGRAFIA SPECIFICA

165. Salvadori MI, Price VE, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. *Paediatr Child Health*. 2014;19(5):271-274. doi:10.1093/pch/19.5.271



## COSOMMINISTRABILITA' DEI PRINCIPALI VACCINI

[TORNA ALLE F.A.Q.](#)

Con poche eccezioni, la cosomministrazione di vaccini (due o più somministrazioni nella stessa giornata) produce tassi di sieroconversione e di reazioni avverse sovrapponibili a quelli delle singole somministrazioni separate, purché si utilizzino sedi anatomiche separate (distanza di almeno un pollice = 2.5 cm)<sup>166</sup>.

D'altra parte, gli studi clinici di cosomministrazione sono pochi: è difficile stabilire indicazioni certe e le schede tecniche dei vari prodotti vaccinali tendono a "non prendere posizione".

Vi sono alcune norme, dettate dalla consuetudine e dal buon senso:

- 1) Evitare se possibile la cosomministrazione di molti vaccini per non suscitare reazioni infiammatorie eccessive e/o non chiaramente attribuibili ad uno dei prodotti utilizzati. È consuetudine cosomministrare due, massimo tre diversi prodotti vaccinali, dove per prodotto si intendono anche *cocktails* commerciali di diversi vaccini. (Non vi sono, però, controindicazioni assolute alla somministrazione di più di tre prodotti vaccinali, purché necessario).
- 2) Evitare la somministrazione ravvicinata di più **vaccini vivi**: si somministrano lo stesso giorno, oppure si separano di quattro settimane (cioè, ad esempio: evitare di somministrare MPR il giorno 1 e VAR il giorno 4)<sup>167,168</sup>. Infatti, l'efficacia del secondo vaccino potrebbe risentire della cosiddetta interferenza virale (ove possibile, poi, è bene prediligere le coformulazioni: per esempio, la cosomministrazione di MPR + VAR può essere sostituita dalla combinazione MPRV)<sup>PPPP</sup>. Alcuni autori raccomandano di evitare la somministrazione concomitante di vaccino vivo anti-zoster e MPR. (NB tra i vaccini vivi va ovviamente incluso anche quello antinfluenzale vivo attenuato).
- 3) Per i **vaccini inattivi** non vi sono tempistiche predefinite, ma è preferibile attendere almeno due settimane di intervallo fra una seduta vaccinale e la successiva (ovviamente, rispettando il ritmo delle varie dosi).
- 4) Le cosomministrazioni realmente controindicate da studi di immunogenicità, tra vaccini compresi nella presente trattazione, sono due<sup>169</sup>:

---

<sup>PPPP</sup> In realtà, fino al 2019, Public Health England estendeva questa indicazione a tutti i vaccini vivi: dal 2019 tale indicazione è stata ritirata ed il divieto di somministrazione ravvicinata si ha solo fra MRP e VAR/LZV. In aggiunta a questo, è controindicata la somministrazione concomitante di MPR e vaccino anti-febbre gialla: vanno separati di almeno 28 gg (vedi anche Green Book capitolo 11).

- vaccini anti-pneumococcici polisaccaridici e coniugati: PCV13 e PPV23 vanno separati di almeno 8 settimane e PCV13 va somministrato prima di PPV23 per ottenere la migliore risposta<sup>170,171</sup>;
  - vaccino anti-meningococcico tetravalente coniugato (MCV4) con tossoide difterico (MENACTRA®) e vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV): ACIP/CDC (come anche la scheda tecnica di MENACTRA<sup>®qqqq</sup>) raccomanda che siano separati di almeno 4 settimane (l'indicazione si basa sui dati del trial registrativo di MENACTRA<sup>®</sup>, in particolare in caso di cosomministrazione di MCV4 e PCV7, in bambini tra i 9 ed i 12 mesi, dove sono state ottenute ridotte concentrazioni anticorpali nei confronti dei sierotipi 4, 6B e 18C di pneumococco: la trasferibilità di questi dati all'adulto immunodepresso, come propone CDC/ACIP, non è a nostro avviso indiscutibile e non ne abbiamo tenuto conto nelle "Schedule proposte" del nostro *vademecum*).
- 5) La guida alle controindicazioni dell'ISS 2018, raccomanda di non cosomministrare MenB e MenC, nel caso in cui (per MenC) si utilizzi un vaccino adiuvato con tossoide tetanico: questo non varrebbe per MenC coniugato con altri *carriers* (e non varrebbe per gli MCV4 coniugati con TT)<sup>172</sup>.
  - 6) Da scheda tecnica di NIMENRIX<sup>®</sup>: "...quando possibile, Nimenrix ed un altro vaccino contenente TT, quale il vaccino DTaP-HBV-IPV/Hib, devono essere co-somministrati oppure Nimenrix deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente TT..."

Si allega una tabella sinottica di più pratica consultazione.

## **BIBLIOGRAFIA SPECIFICA**

166. Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General Best Practices for Immunization. Published online July 22, 2024. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
167. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines--United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;50(47):1058-1061.
168. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, et al. A Retrospective Cohort Study of the Association of Varicella Vaccine Failure With Asthma, Steroid Use, Age at Vaccination, and Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics.* 2003;112(2):e98-e103. doi:10.1542/peds.112.2.e98
169. Bonanni P, Steffen R, Schelling J, et al. Vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage. *Hum Vaccines Immunother.* 2023;19(1):2195786. doi:10.1080/21645515.2023.2195786
170. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(37):822-825.

---

<sup>qqqq</sup> <https://www.fda.gov/media/75619/download> , paragrafo 14.3, pag.36 (consultato online il 10/11/24).



171. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(25):521-524.
172. Findlow J, Bai X, Findlow H, et al. Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine.* 2015;33(29):3322-3330. doi:10.1016/j.vaccine.2015.05.027

## COSOMMINISTRABILITA' DEI PRINCIPALI VACCINI

	DTaP/dTap	esavalente	antinfluenzale <sup>&amp;</sup>	HBV	HAV	HPV9	PCV13	PPV23	MenC	MenB	MCV4	Hib	LZV	RZV	VAR
<b>esavalente</b>	<b>NO</b>														
<b>antinfluenzale<sup>&amp;</sup></b>	sì	sì													
<b>HBV</b>	sì	<b>NO</b>	sì												
<b>HAV</b>		sì													
<b>HPV9</b>		sì	sì		sì	sì									
<b>PCV13</b>					sì	sì									
<b>PPV23</b>	sì	sì		sì	sì	sì	<b>NO</b>								
<b>MenC</b>			sì			sì		sì							
<b>MenB</b>			sì		sì	sì		sì							
<b>MCV4</b>	sì		sì			sì	sì	sì	<b>NO</b>	sì					
<b>Hib</b>	sì	<b>NO</b>	sì		sì	sì		sì			sì				
<b>LZV</b>	sì	sì	sì		sì	sì		<b>NO</b>	sì	sì	sì				
<b>RZV</b>	sì	sì	sì		sì	sì		sì	sì	sì	sì				
<b>VAR</b>															
<b>MPR</b>			sì			sì		sì			sì		<b>NO</b>		sì <sup>§</sup>

<sup>&</sup> qui si intende vaccino antinfluenzale inattivato (IIV)

<sup>§</sup> meglio se in co-formulazione (MPRV)

[In assenza di “sì” l’associazione è da ritenersi “non controindicata” (non evidenze contrarie a co-somministrazione)].



## DOSI EQUIVALENTI DEI PRINCIPALI FARMACI CORTICOSTEROIDI

[TORNA ALLE F.A.Q.](#)

- Si è già detto come sia convenzionale e non sostanziata da studi *ad hoc* l'indicazione tradizionale, recepita dai maggiori gruppi di esperti, in base alla quale la dose di prednisone-equivalente tale da rendere inefficace una vaccinazione inattiva - e rischiosa una vaccinazione con virus vivo - sia a partire dai 20 mg/dì, per almeno 14 gg.
- Le cose si complicano ulteriormente quando si voglia considerare molecole di corticosteroide diverse dal prednisone. Non solo, infatti, principi attivi diversi dal prednisone hanno diversa attività glicocorticoide (GC) e mineralcorticoide (MC) da esso, ma anche GC e MC non variano parallelamente al dosaggio, passando da una molecola all'altra.
- Inoltre, la cinetica di distribuzione nei vari distretti corporei (in particolare quando si consideri il SNC) non è la stessa fra le varie molecole, così come variano in base al tipo cellulare le cascate di attivazione innescate, con il risultato che alcuni steroidi esercitano effetto immunosoppressivo in certi distretti, maggiore di altri.
- Anche le cinetiche di eliminazione (e la durata dell'effetto) variano fra i vari steroidi.
- Infine, a ben guardare, le tabelle di conversione fra i vari principi attivi, basate sul concetto di "prednisone-equivalenza", sono derivate da pochi studi, su un numero esiguo di volontari sani, o addirittura su modelli animali<sup>96</sup>.
- La tabella che segue, quindi, viene riportata solo per facilitare al clinico l'applicazione concreta del "limite dei 20 mg *die* di prednisone" e deve essere interpretata con spirito critico.

Principio attivo	Nome commerciale	Dose (mg) equivalente a prednisone 20 mg	Forma farmaceutica
Prednisone	Deltacortene®	20	Comprese da 25 o 5 mg
Idrocortisone	Flebocortid®	80	Fiale da 100 mg
Cortisone acetato	Cortone acetato®	100	Comprese da 25 mg
Triamcinolone	Ledercort® Kenacort®	16	Comprese da 4 mg Fiale da 40 mg i.m.
Metil-prednisolone	Depomedrol® Solumedrol® Medrol® Urbason®	16	Fiale da 40 mg i.m. Fiale da 125, 500 mg o 1 g ev Comprese da 2, 4 o 16 mg Comprese da 4 mg o fiale da 20 o 40 mg
Betametasone	Bentelan® Celestone®	3	Fiale da 1.5 o 4 mg
Desametasone	Soldesam® Decadron®	3	Gocce: 32 gtt = 1 mL = 2 mg Fiale da 4 o da 8 mg
Deflazacort	Flantadin® Deflan®	24	Comprese da 6 o 30 mg Gocce: 1 gt = 1 mg

<sup>96</sup> Lo studio CORE di Stam *et al.* è in corso e dovrebbe aiutare precisamente a fare chiarezza sulla bioequivalenza dei principali corticosteroidi.

## Abbreviazioni

[TORNA ALL'INDICE](#)

4CMenB = vaccino anti meningococco B: Bexsero®  
AA = anemia aplastica  
AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco  
AIN = anal intraepithelial neoplasia  
AIIRD = auto-immune inflammatory rheumatic disease  
AML = acute myeloid leukemia  
ASA = acetyl-salicylic acid  
BAU = binding-antigen unit  
CAD = coronary artery disease  
CAR-T = chimeric antigen receptor- T cells  
CI o C.I. = confidence interval  
CIN = cervical intraepithelial neoplasia  
CLL = chronic lymphocytic leukemia  
CMI = cell mediated immunity (immunità cellulo-mediata)  
CMV = cyto-megalo virus  
COVID = COronaVirusDisease-2019 e, per praticità, l'infezione da SARS-CoV-2  
CSE = cellule staminali emopoietiche  
CSF = cerebro-spinal fluid  
CSW = commercial sex worker  
CT/RT = chemio/radioterapia  
DCP = duodeno-cefalo-pancreasectomia  
DIC = disseminated intravascular coagulation  
DMARD = disease modifying anti-rheumatic drug  
DMD or DMT = disease modifying drug or treatment  
DM = diabetes mellitus  
dTap = vaccino per difto-tetano-pertosse (acellulare) a bassa dose di tossoide difterico (D) ed Ag pertussici (per richiami, in > 3 aa)  
DTaP = vaccino per difto-tetano-pertosse (acellulare) a dose piena di D e aP (per vaccinazione nella prima infanzia)  
DVP = derivazione ventricolo-peritoneale  
ECDC = european center for disease control  
FAQ = Frequently Asked Questions  
GA = glatiramer acetato  
GBS = sindrome di Guillain-Barré  
GFR = glomerular filtration rate  
GVHD = graft versus host disease  
HAART = terapia anti-HIV di combinazione altamente attiva  
HAV = virus dell'epatite A  
HBV = virus dell'epatite B  
HCV= hepatitis C virus  
Hib = vaccino anti-*Haemophilus influenzae* tipo b  
HIV = virus dell'immunodeficienza umana  
HMA = hypo-methylating agents  
HMPX = human monkey-pox  
HPV = virus del papilloma umano  
HPV4, HPV9 = vaccino anti-HPV 4-valente o 9-valente  
HSCT = hematopoietic stem-cell transplant (trapianto di midollo, anche detto BMT, bone marrow transplant)



HZ = herpes-zoster  
IBD = inflammatory bowel disease  
ICI = immune check-point inhibitors  
IFN = interferon  
IIV = inactivated influenza vaccine  
IgEV = IVIG = immunoglobuline endovena  
IGRA = interferon-gamma releasing assay  
IL = interleuchina  
IMA = infarto miocardico acuto  
IPV = vaccino anti-polio inattivato  
IRC = insufficienza renale cronica  
IST = infezioni sessualmente trasmesse  
IVDU = intra-venous drug user  
IVIG = intra-venous immuno globulines  
JAK = Janus kinase  
LAIV = live attenuated influenza vaccine  
LES = lupus eritematoso sistemico  
LMMC = leucemia mielo-monocitica cronica  
LPD = lympho-proliferative disorder  
LRTI = low respiratory tract infection  
LZV = vaccino anti-zoster vivente attenuato  
mAb = monoclonal antibody  
MCV4 = vaccino anti-meningococco 4-valente coniugato  
MDS = myelo-displastic syndrome  
MenB = vaccino anti-meningococco tipo B (2 prodotti non intercambiabili: 4CMenB e MenB-fHbp)  
MenB-fHbp = vaccino anti meningococco B: Trumenba®  
MGUS = monoclonal gammopathy of uncertain significance  
MM = multiple myeloma  
MPD = myelo-proliferative disorder/disease  
MPR = vaccino vivo anti Morbillo/Parotite/Rosolia  
MPRV = vaccino vivo anti Morbillo/Parotite/Rosolia/Varicella  
MPXV = Monkeypox virus  
MSM = uomini che hanno rapporti sessuali con altri uomini (*"men who have sex with men"*)  
MTX = methotrexate  
MVA = Modified Ankara Vaccine  
NA o N.A. = non applicabile  
NCH = neurochirurgia  
NHL = non-Hodgkin lymphoma  
NUC = analoghi nucleotidici o nucleosidici  
OLT = orthotopic liver transplantation  
OPSI = overwhelming post-splenectomy infection  
OR o O.R. = odds ratio  
ORL = otorinolaringoiatria  
PCV-13-15-20 = vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente oppure 15-valente oppure 20-valente  
PNPV = piano nazionale prevenzione vaccini  
PPV23 = vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente  
PrEP = pre-exposure prophylaxis  
RSV = virus respiratorio sinciziale  
RSVpreF = vaccino anti RSV: Abrysvo®

RSVpreF3 = vaccino anti RSV: Arexvy®  
RZV = vaccino ricombinante anti-Zoster: Shingrix®  
SCID = severe combined immuno-deficiency  
SM = sclerosi multipla  
SOT = solid organ transplantation  
TBC = tuberculosis  
TBE = tick borne encephalitis  
TDF/TAF = tenofovir disoproxil fumarato/tenofovir alafenamide fumarato  
TGW = transgender woman  
TKI = tyrosine kinase inhibitor  
TNF = tumor necrosis factor  
VAR = vaccino vivo attenuato anti-varicella  
VOC = Variant of Concern  
VZV = virus della varicella-zoster  
WM = Waldenstrom's macroglobulinemia  
YFV = vaccino per la Febbre Gialla



## Bibliografia essenziale

[TORNA ALL'INDICE](#)

Le pubblicazioni in materia di vaccini sono molto numerose, in costante e perlopiù ingiustificato incremento e molto spesso ridondanti (in particolare, quando si parli di linee guida o di pareri di esperti).

Abbiamo suddiviso la sezione bibliografica in una parte generale (qui sotto, con i *links* del caso), costituita da documenti ufficiali o comunque di indiscussa rilevanza (in particolare per le vaccinazioni dell'adulto): ad essi si farà riferimento, nel corso del testo, senza ulteriori dettagli.

Al termine di ogni scheda o gruppo di schede, poi, abbiamo raccolto le citazioni relative a quella parte.

Riferimento nel testo	Citazione dettagliata e <i>link web</i>
PNPV	<u>"Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2023-2025"</u>  Fornisce una descrizione dettagliata delle indicazioni vaccinali (per tipo di vaccino) negli individui adulti a rischio per categoria o condizione: vedi pag 9 e segg. dell'allegato 3 (ossia pag 52 del .pdf)
AIFA	<u>Vaccini obbligatori e ad offerta gratuita (in base a legge 119/2017)</u>
ACIP, CDC (USA)	<u>CDC, USA - Recommended Adult Immunization Schedule 2024</u>
Green Book (UK): "Immunization against Infectious Diseases".	<u>Green Book by GOV.UK</u>  Storico testo di riferimento per le vaccinazioni in genere, pubblicato fin dal 1992 ed ora aggiornato periodicamente direttamente sul <i>web</i> , da parte della <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)</i> , organismo consultivo indipendente in materia di vaccini, per Inghilterra e Galles.
Guida alle controindicazioni	<u>"GUIDA ALLE CONTROINDICAZIONI ALLE VACCINAZIONI - Quinta edizione", Febbraio 2018, Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 23 marzo 2018, a cura di: Giovanni Gallo, Rosanna Mel, Elisa Ros e Antonietta Filia:</u>  Documento molto dettagliato e ricco di informazioni pratiche, periodicamente aggiornato e validato dal Consiglio Superiore di Sanità.
IDSA 2013	<u>Rubin LG <i>et al.</i> "2013 IDSA Clinical Practice Guidelines for Vaccination of the immunocompromised Host", <i>CID</i> 2014</u>
HCSP 2014 (Francia)	<u>Haut Conseil de la Santé Publique, Rapport sur la "Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques – Recommandations", 2ème édition, 2014</u>
Health New Zealand	<u>New Zealand Government. Immunisation Handbook - 2024, version 6.</u>

## Gruppo di lavoro

<b>Gruppo di Lavoro</b>	
Simone Vasilij Benatti	Malattie Infettive, ASST "Santi Paolo e Carlo", Milano
Diana Canetti	Malattie Infettive, IRCCS Ospedale "San Raffaele", Milano
Giacomo Casalini	Malattie Infettive III Divisione, ASST "Fatebenefratelli Sacco", Ospedale "Luigi Sacco", Milano
Valeria Castelli	Malattie Infettive, Fondazione IRCCS "Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico", Milano
Maria Cossu	Malattie Infettive III Divisione, ASST "Fatebenefratelli Sacco", Ospedale "Luigi Sacco", Milano
Emanuele Foca'	Università degli Studi di Brescia - Malattie Infettive, ASST "Spedali Civili", Brescia
Chiara Fornabaio	Malattie Infettive, ASST Cremona
Elena Graziano	Malattie Infettive, ASST Sette Laghi, Varese
Paolo Grossi	Università degli Studi dell'Insubria, ASST Sette Laghi, Varese
Serena Ludovisi	Unità Vaccinazioni e Malattie Infettive, ASST "Santi Paolo e Carlo", Milano
Barbara Menzaghi	Malattie Infettive, Ospedale di Busto Arsizio, ASST Valle Olona
Maria Cristina Moioli	Malattie Infettive, ASST Niguarda, Milano
Paola Morelli	Malattie Infettive, IRCCS "Humanitas Research Hospital", Rozzano (MI)
Valentina Morena	Malattie Infettive, Ospedale "Alessandro Manzoni", ASST Lecco
Antonio Muscatello	Malattie Infettive, Fondazione IRCCS "Ca' Granda – Ospedale Maggiore Policlinico", Milano
Alba Muzzi	Direzione Medica di Presidio, Fondazione IRCCS "Policlinico San Matteo", Pavia
Silvia Odolini	SSVD Malattie Infettive ad Indirizzo Tropicale, ASST "Spedali Civili", Brescia
Elisabetta Pagani	Malattie Infettive, Fondazione IRCCS "Policlinico San Matteo", Pavia
Gabriele Pagani	Malattie Infettive, Ospedale di Legnano, ASST Ovest Milanese
Loredana Palvarini	Malattie Infettive, ASST Mantova
Maddalena Peghin	Università degli Studi dell'Insubria - ASST Sette Laghi, Varese
Davide Ricaboni	Unità Operativa Complessa di Malattie infettive, Ospedale "Sant'Anna", Como
Nicola Squillace	Malattie Infettive, Fondazione IRCCS "San Gerardo dei Tintori", Monza
Elisa Suardi	Malattie Infettive, ASST "Santi Paolo e Carlo", Milano
Jacopo Testa	Malattie Infettive, Ospedale di Busto Arsizio, ASST Valle Olona
Serena Venturelli	Malattie Infettive, ASST "Papa Giovanni XXIII", Bergamo
<b>Coordinamento redazionale ed editoriale</b>	
Simone Vasilij Benatti	Malattie Infettive, ASST "Santi Paolo e Carlo", Milano - Consiglio Regionale SIMIT Lombardia



**S I M I T**  
**Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali**  
**SEZIONE REGIONE LOMBARDIA**

## **Conflitti d'interesse**

Nessuno dei partecipanti al gruppo di lavoro ha dichiarato conflitti d'interesse rilevanti, relativi agli argomenti trattati.

## Contributi per argomento

Argomento	Autori
ADULTO SENZA FATTORI DI RISCHIO	S. Benatti
DONNE GRAVIDE	E. Pagani
ANZIANI	S. Benatti
ASPLENIA ED IPOSPLENIA	S. Benatti
DISCONTINUITA' MENINGEE PERMANENTI, IMPIANTI COCLEARI	S. Benatti
TERAPIA CON mAb ANTI-COMPLEMENTO	D. Canetti
NEOPLASIE SOLIDE	L. Palvarini, D. Ricaboni
PATOLOGIE EMATOLOGICHE	N. Squillace
TRAPIANTO DI MIDOLLO ("allo-HSCT" o "auto-HSCT")	E. Suardi
TERAPIA CON CAR-T	E. Suardi
INFEZIONE DA HIV	S. Odolini, E. Foca', E. Suardi
TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO	M. Peghin, A. Muscatello, P. Grossi, E. Graziano, V. Castelli
PAZIENTI CON AIIRD (AUTO-IMMUNE INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE)	V. Morena
PAZIENTI CON IBD (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE)	G. Pagani
PAZIENTI CON SM (SCLEROSI MULTIPLA)	M. Moioli
LIVELLI DI IMMUNODEPRESSIONE IATROGENA IN AIIRD, IBD, SM	S. Benatti
VALUTAZIONE DEI RISCHI SPECIFICI DEL CANDIDATO AD IMMUNODEPRESSIONE	S. Benatti
VACCINAZIONE DELL'ENTOURAGE FAMILIARE DEL PAZIENTE IMMUNODEPRESSO	S. Benatti
INDIVIDUI CON PREGRESSA MALATTIA INVASIVA DA GERMI CAPSULATI	S. Benatti
PAZIENTI EPATOPATICI	E. Pagani
PAZIENTI NEFROPATICI	E. Pagani
PAZIENTI CARDIOPATICI e CEREBROVASCULOPATICI	C. Fornabaio
PAZIENTI PNEUMOPATICI	C. Fornabaio
PAZIENTI DIABETICI	E. Pagani
MIGRANTI	J. Testa
DETENUTI	E. Foca', S. Benatti
TOSSICODIPENDENTI	E. Foca'
UTENTI AMBULATORIO INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE (IST)	S. Venturelli
ANTI-DIFTO-TETANO-PERTOSSE (DTaP, dTap)	G. Casalini
ANTI-MORBILLO-PAROTITE-ROSOLIA (MPR)	B. Menzaghi, S. Benatti
ANTI-VARICELLA	S. Benatti
ANTI-ZOSTER	S. Benatti
ANTI-PNEUMOCOCCO	S. Benatti
ANTI-MENINGOCOCCO	S. Benatti
ANTI-HAEMOPHILUS	S. Benatti
ANTI-PAPILLOMAVIRUS (HPV)	L. Palvarini, N. Squillace
ANTI-INFLUENZALE	V. Morena
ANTI-VIRUS RESPIRATORIO SINIZIALE (RSV)	P. Morelli, S. Benatti
ANTI-COVID-19	C. Fornabaio
ANTI-EPATITE A (HAV)	E. Pagani, S. Benatti
ANTI-EPATITE B (HBV)	E. Pagani, S. Benatti
ANTI-MONKEYPOX (HMPX)	V. Castelli
PROFILASSI ANTIBIOTICA LONG-TERM CONTRO GERMI CAPSULATI	S. Benatti
DOSI EQUIVALENTI DEI PRINCIPALI FARMACI CORTICOSTEROIDI	S. Benatti
COSOMMINISTRABILITA' DEI PRINCIPALI VACCINI	D. Canetti
Revisione finale	S. Ludovisi



## Ringraziamenti

[TORNA ALL'INDICE](#)

Desideriamo ringraziare (in ordine alfabetico):

Andrea Aroldi, Valeria Barcella, Paolo Bossi, Giampietro Gregis, Guido Manfredi, Caterina Micò, Michele Mondoni, Milva Pini, Marco Rizzi, Barbara Rota, Tommaso Schioppo, Luisa Verga.

Un grazie particolare a Paolo Bonfanti (Presidente SIMIT Lombardia) ed a tutto il consiglio direttivo della SIMIT Lombardia.

## Contatti

Per ogni richiesta, osservazione, correzione, prego rivolgersi a: [gruppovaccinisimit@gmail.com](mailto:gruppovaccinisimit@gmail.com)