



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA



Raccomandazioni
Cliniche



G O V E R N O C L I N I C O

Raccomandazioni per le
vaccinazioni nei pazienti
adulti con neoplasie
ematologiche e nei pazienti
sottoposti a trapianto
di cellule staminali
ematopoietiche (HSCT)



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA



Raccomandazioni Cliniche



G O V E R N O C L I N I C O

Raccomandazioni per le vaccinazioni nei pazienti adulti con neoplasie ematologiche e nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)

REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA
Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità
Direttore centrale: Gianni Cortiula
Area servizi assistenza ospedaliera
Direttore sostituto: Fabio Samani

A cura del Gruppo di Lavoro Regionale

Redazione	Bassetti Matteo	Clinica Malattie Infettive - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Brusaferrò Silvio	SOC Accreditamento, Gestione del Rischio e Valutazione delle Performance Sanitarie, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	D'Aurizio Federica	Laboratorio Unico Interaziendale - Centro Servizi Laboratori, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Degani Giulia	Dipartimento di Prevenzione - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Fanin Renato	Clinica Ematologica Centro Terapie Cellulari - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Gallo Tolinda	Dipartimento di Prevenzione - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Luzzati Roberto	Clinica Malattie Infettive - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste
	Patriarca Francesca	Clinica Ematologica Centro Terapie Cellulari - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Quattrin Rosanna	SOC Accreditamento, Gestione del Rischio e Valutazione delle Performance Sanitarie, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Righi Elda	Clinica Malattie Infettive - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Sartor Assunta	SOC Microbiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Sperotto Alessandra	Clinica Ematologica Centro Terapie Cellulari - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Udine
	Zaja Francesco	SC Ematologia - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

Revisione

Prezza Marisa - Area servizi assistenza ospedaliera - Direzione Centrale salute politiche sociali e disabilità

Approvazione

Componenti del Gruppo di Coordinamento della Rete Infettivologica del FVG

Fabio Samani - Direttore sostituto Area servizi assistenza ospedaliera - Direzione Centrale salute politiche sociali e disabilità

Pubblicazione: Il documento è pubblicato sul sito della regione FVG (febbraio 2019)

link: <http://www.regione.fvg.it/rafvg/cms/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA141/>

Gli autori dichiarano che le informazioni contenute nella presente pubblicazione sono prive di conflitti di interesse

SOMMARIO

VACCINAZIONI NEI PAZIENTI EMATOLOGICI	3
1. RIDOTTA RISPOSTA ALLE INFEZIONI NEI SOGGETTI CON ASPLENIA CHIRURGICA O FUNZIONALE.....	3
2. VACCINAZIONI NEI PAZIENTI CON ASPLENIA CHIRURGICA O FUNZIONALE	4
2.1 Riepilogo delle raccomandazioni per le vaccinazioni dei soggetti con asplenia chirurgica o funzionale o candidati alla splenectomia.....	4
3. VACCINAZIONI NEI PAZIENTI ADULTI CON NEOPLASIE EMATOLOGICHE	5
3.1 Malattie mieloproliferative/mielodisplastiche	5
3.2 Malattie linfoproliferative	5
3.3 Tipologia di vaccini e principi generali.....	6
3.4 Test sierologici e rivaccinazione	6
3.5 Chi vaccinare.....	6
3.6 Riepilogo delle raccomandazioni per la vaccinazione negli adulti con neoplasie ematologiche.....	7
4. RACCOMANDAZIONI PER I SOGGETTI CON CARENZA DI COMPONENTI DEL COMPLEMENTO (INCLUSI QUELLI CHE ASSUMONO ECULIZUMAB).....	9
4.1 Pazienti avviati a trattamento con Eculizumab	9
5. VACCINAZIONI NEI PAZIENTI ADULTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE	10
5.1 Principi generali	11
5.2 Riepilogo delle raccomandazioni per le vaccinazioni dei soggetti adulti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali.....	12
5.3 Riepilogo delle raccomandazioni per le vaccinazioni dei soggetti adulti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.....	14
6. BIBLIOGRAFIA.....	16
ALLEGATO 1: VACCINAZIONI RACCOMANDATE PER FAMILIARI /CONVIVENTI/ CONTATTI.....	17
ALLEGATO 2: IMMUNIZZAZIONE PER I PAZIENTI ADULTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT) – PROPOSTA TIMING VACCINAZIONI	18
Vaccinazioni di routine.....	18
Vaccinazioni non di routine.....	24
ALLEGATO 3: INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI SIEROLOGICI – CORRELATI DI PROTEZIONE.....	25

1. RIDOTTA RISPOSTA ALLE INFEZIONI NEI SOGGETTI CON ASPLENIA CHIRURGICA O FUNZIONALE

La milza è un organo linfoide secondario; pur non essendo un organo fondamentale per la sopravvivenza la milza svolge alcune importanti funzioni:

- emocateresi;
- eliminazione dei batteri capsulati;
- controllo delle infezioni attraverso l'attivazione della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata;
- produzione di due importanti opsonine: properdine e tuftesine;

Oltre che alla situazione di splenectomia chirurgica vi sono numerose condizioni ematologiche patologiche congenite o acquisite associate a ridotta o assente funzionalità della milza (stato di asplenia funzionale):

- emoglobinopatie (talassemia e drepanocitosi);
- amiloidosi;
- malattie mieloproliferative croniche;
- malattie linfoproliferative (linfomi e sindromi linfoproliferative croniche);
- trapianto di cellule staminali emopoietiche, soprattutto se associato a *Graft versus Host Disease* (GVHD).

La condizione di splenectomia chirurgica o funzionale espone ad un maggiore rischio di infezioni da batteri capsulati. Alla base di tale fenomeno vi sono:

- mancata rimozione dal circolo ematico dei batteri opsonizzati;
- mancata processazione e presentazione dell'antigene da parte delle cellule APC (*Antigen-Presenting Cell*);
- ridotto livello di opsonine con conseguente diminuzione dell'attività del complemento;
- deficit nella produzione di IgM e di anticorpi diretti contro gli antigeni T-indipendenti quali i componenti polisaccaridici della capsula batterica.

La **capsula batterica** in particolare costituisce il principale fattore di virulenza e gli anticorpi diretti verso i polisaccaridi capsulari sono protettivi nei confronti dell'infezione.

Streptococcus pneumoniae (70% dei casi), *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae* (20-25% dei casi) sono i principali responsabili delle infezioni batteriche invasive nei soggetti asplenic.

Sempre più frequentemente sono in causa altri germi: soprattutto *S. aureus* seguito da *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Streptococchi di gruppo B*, *Capnocytopaga canimorsus* o anche protozoi (*Babesia spp*, *Plasmodium spp*).

Queste infezioni possono manifestarsi sotto forma di sepsi fulminante, meningite o polmonite, capaci di condurre il paziente in poche ore ad una setticemia irreversibile con insufficienza multiorgano e alla morte.

Secondo alcune stime, l'incidenza delle infezioni potenzialmente letali nelle asplenie varia tra **0,23 e 0,42% all'anno**, **12.6 volte maggiore** rispetto alla popolazione generale. Il rischio cumulativo durante l'intera vita raggiunge il **5%**. Il rischio d'infezione è **maggiore nei primi due o tre anni** dopo l'insorgenza dell'asplenia o dopo la splenectomia: il 30% delle infezioni si manifestano durante il primo anno, il 50% nei primi due anni. Il rischio resta tuttavia aumentato per il resto della vita. La letalità di una sindrome settica post-splenectomia è circa del **50%**. Il rischio infettivo e la letalità variano a seconda della malattia sottostante. Il rischio relativo è minore nelle splenectomie traumatiche o conseguenti a patologie benigne quali le piastrinopenie immuni mentre è maggiore nelle asplenie funzionali come la talassemia, l'anemia falciforme (nell'anemia falciforme omozigote e nelle emoglobinopatie miste come la HbS/C e la HbS/talassemia, ma non nelle forme eterozigoti asintomatiche), nelle malattie linfoproliferative, nelle GVHD. La letalità è maggiore nel bambino che nell'adulto.

2. VACCINAZIONI NEI PAZIENTI CON ASPLENIA CHIRURGICA O FUNZIONALE

In caso di splenectomia chirurgica, per garantire prima possibile la protezione del soggetto con una migliore risposta immunitaria, i **tempi indicati per la somministrazione dei vaccini** sono quelli di seguito indicati (la splenectomia non deve comunque essere rinviata a causa del calendario vaccinale).

Splenectomia elettiva	- Completare lo schema vaccinale 4-6 settimane prima dell'intervento. - In caso di necessità, completare lo schema vaccinale almeno 2 settimane prima dell'intervento
Splenectomia di emergenza	- Iniziare la somministrazione dei vaccini indicati almeno 2 settimane dopo l'intervento o appena le condizioni del paziente lo permettono
Asplenia funzionale	- Iniziare la somministrazione dei vaccini previsti il prima possibile dopo la diagnosi

Nei casi in cui non fosse possibile rispettare tali intervalli, è comunque preferibile vaccinare il paziente appena possibile, anche se la risposta immunitaria potrebbe essere meno soddisfacente. La priorità temporale nell'offerta vaccinale deve essere rivolta alla somministrazione di vaccino antipneumococcico coniugato (PCV13).

2.1 Riepilogo delle raccomandazioni per le vaccinazioni dei soggetti con asplenia chirurgica o funzionale o candidati alla splenectomia

VACCINO	INDICAZIONI E DOSI	TIMING DELLA VACCINAZIONE	DOSI DI RICHIAMO
Pneumococco	- Pazienti naïve: PCV13 (1 dose) seguito da PPSV23 (1 dose) almeno 8 settimane più tardi - Pazienti che hanno precedentemente ricevuto PPSV23: PCV13 \geq 1 anno dopo - Pazienti che hanno ricevuto precedentemente PCV13 (> 5 anni): ripetere 1 dose di PCV13 secondo il timing descritto seguita da PPSV23 \geq 8 settimane più tardi	- Splenectomia di elezione: almeno due settimane prima della chirurgia elettiva - Splenectomia d'urgenza: due settimane dopo l'intervento in casi di emergenza - Asplenia funzionale: prima possibile	PPSV23 1 dose, 5 anni dopo la precedente dose di PPSV23
Meningococco	- Pazienti naïve: 2 dosi di vaccino coniugato ACW ₁₃₅ Y, a distanza di almeno 8 l'uno dall'altro - Pazienti precedentemente vaccinati con una singola dose di ACW₁₃₅Y o Men C (> 5 anni): ripetere l'intero ciclo (2 dosi a distanza di almeno 8 settimane l'una all'altra) - Vaccino per Meningococco B: numero di dosi secondo scheda tecnica	- Splenectomia di elezione: almeno due settimane prima della chirurgia elettiva - Splenectomia d'urgenza: due settimane dopo l'intervento in casi di emergenza - Asplenia funzionale: prima possibile	Meningococco ACW₁₃₅Y 1 dose ogni 5 anni Meningococco B secondo scheda tecnica
Haemophilus Influenzae tipo B (Hib)	- Pazienti naïve: 1 dose di vaccino coniugato Hib - Pazienti precedentemente vaccinati: ripetere 1 dose di vaccino coniugato Hib	- Splenectomia di elezione: almeno due settimane prima della chirurgia elettiva. - Splenectomia d'urgenza: due settimane dopo l'intervento in casi di emergenza. - Asplenia funzionale: prima possibile.	Non consigliato
Influenza	- Somministrare 1 dose di vaccino contro l'influenza		Annuale (ottobre-dicembre)

PCV13: vaccino pneumococcico coniugato 13 valente

PPSV23: vaccino polisaccaridico pneumococcico 23 valente

Meningococco ACW₁₃₅Y: vaccino coniugato tetravalente ACW₁₃₅Y

3. VACCINAZIONI NEI PAZIENTI ADULTI CON NEOPLASIE EMATOLOGICHE

I soggetti adulti affetti da neoplasie ematologiche hanno un **deficit del sistema immunitario** la cui gravità dipende dall'età del paziente, dal tipo di neoplasia ematologica e dal tipo e intensità del trattamento. I pazienti affetti da neoplasie del sangue tendono ad essere maggiormente immunocompromessi di quelli con tumori solidi.

Alcune neoplasie come i linfomi hanno un impatto significativo sull'immunità cellulo mediata che persiste anche dopo il trattamento. L'impiego del rituximab (ampiamente usato nelle neoplasie dei linfociti B) o di altri anticorpi anti CD20 determina una prolungata deplezione dei linfociti B con conseguente deficit della risposta umorale che può protrarsi anche per 24 mesi dal termine del trattamento. Altre neoplasie come il mieloma multiplo e la leucemia linfatica cronica sono di per sé associate a un deficit dell'immunità umorale. Spesso questi pazienti sviluppano un quadro di **asplenia funzionale** legato ad invasione della milza dalla malattia con perdite delle funzioni immunitarie di questo organo.

Il deficit immunitario legato alla malattia e/o al trattamento rende i pazienti affetti da neoplasie ematologiche **più a rischio** di contrarre malattie invasive batteriche da germi capsulati, forme particolarmente virulente di influenza e le complicazioni legate all'influenza.

Nei soggetti con neoplasie ematologiche la profilassi vaccinale non è ancora standardizzata: vi è infatti scarsa disponibilità di dati su vaccinazioni nei pazienti con patologie ematologiche maligne (pochi o nessun dato sulla durata della risposta); importanti variabili legate a differenti tipi di immunodeficienze, di trattamento rendono inoltre difficile trasferire i risultati da una popolazione ad un'altra.

3.1 Malattie mieloproliferative/mielodisplastiche

Comprendono leucemie mieloidi acute (AML), sindrome mielodisplastiche (MDS), malattie mieloproliferative croniche. Le terapie effettuate in pazienti affetti da queste patologie (chemioterapia standard, inibitori della tirosina chinasi (TKI), *inibitori* delle Janus chinasi (JAK-2) influenzano l'efficacia della vaccinazione. I dati a disposizione sulle vaccinazioni in questi pazienti sono molto scarsi. In era pre inibitori di TKI, nei soggetti con CML, si evidenziava un aumentato rischio di infezioni respiratorie e cutanee.

È noto che il trattamento con inibitori di TKI aumenta il rischio di riattivazione di epatite B (c'è la raccomandazione di valutare tutti i pazienti per HBV prima di iniziare il trattamento); sono inoltre stati riportati casi di infezioni opportunistiche. La risposta alla vaccinazione anti-pneumococcica in questi soggetti è più bassa rispetto ad individui sani della stessa età, mentre la risposta alla vaccinazione antinfluenzale stagionale con vaccino inattivato è simile agli adulti sani. Non ci sono al momento dati sulla vaccinazione di soggetti in trattamento con inibitori di JAK-2, mentre è noto che il Ruxolitinib è associato ad un aumentato rischio di infezioni in particolare per herpes zoster e infezioni opportunistiche.

3.2 Malattie linfoproliferative

Comprendono leucemie acute linfoblastiche (LAL), mieloma multiplo (MM), linfoma di Hodgkin (LH) e linfomi non Hodgkin (LNH) leucemia linfatica cronica (LLC) e altre sindromi linfoproliferative croniche (SLC).

Nel MM è documentato un aumentato rischio per tutte le infezioni batteriche, soprattutto nel primo anno successivo alla diagnosi, specie nei pazienti avviati a trattamenti con nuovi farmaci e autotrapianto di cellule staminali. In particolare questi soggetti hanno un'alta incidenza di malattie invasive da pneumococco (**IPD**). La risposta alla vaccinazione anti-pneumococco coniugato è però più bassa rispetto a controlli. Non ci sono inoltre dati sulla durata dell'immunità indotta dalla vaccinazione.

Anche il rischio di **influenza** è aumentato nel MM rispetto alla popolazione generale. I dati di sieroconversione nei vaccinati sono variabile (da 0% a 83%, più frequentemente 20-25%).

Il rischio di contrarre malattie invasive da **Hemophilus Influenza B** nei pazienti con MM non è conosciuto ed i risultati sulla presenza di anticorpi protettivi sono contraddittori. Nel MM infine c'è un aumentato rischio di infezione da herpes zoster e non ci sono dati in merito alla vaccinazione in questi soggetti (NB: al momento in Italia è commercializzato unicamente il vaccino HZ vivo controindicato nei soggetti con immunodepressione).

I soggetti con LH e LNH hanno un aumentato rischio di IPD, di influenza ed herpes zoster e di riattivazione di HBV. Il trattamento con rituximab o altri anti-CD20 nei LNH e SLC B-linfocitarie è inoltre noto ridurre la risposta i vaccini (nessuna risposta alla vaccinazione antinfluenzale durante la terapia con rituximab e bassa risposta (0-29%) se l'ultima dose di rituximab entro i 6 mesi).

La condizione immunologica va approfondita e la valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore con la consulenza del medico specialista che ha in cura il paziente. Nella valutazione bisogna tener conto del trattamento

eseguito valutando una serie di fattori, tra cui il bersaglio biologico del farmaco utilizzato (meccanismo e durata dell'effetto sul sistema immunitario), nonché la conseguenza dell'utilizzo di terapie combinate, che possono contribuire alla natura e durata dell'immunodepressione. È anche importante conoscere la durata prevedibile dell'immunodepressione. La decisione di raccomandare o meno un vaccino dipenderà da caso a caso, considerando rischi e benefici.

3.3 Tipologia di vaccini e principi generali

▪ Vaccini inattivati

Possono essere somministrati a persone con neoplasie ematologiche secondo i programmi di immunizzazione di routine. Gli individui con neoplasie maligne dovrebbero ricevere vaccini contro lo Pneumococco, Meningococco B e MenACWY e Haemophilus influenza B a causa della loro maggiore suscettibilità alle malattie da germi capsulati. È raccomandata anche l'immunizzazione annuale con vaccino inattivato dell'influenza. Tuttavia nei pazienti immunocompromessi la risposta alla maggior parte dei vaccini può non essere adeguata e quindi l'immunogenicità dei vaccini stessi può essere sostanzialmente ridotta.

▪ Vaccini vivi

Sono controindicati nei soggetti con grave immunodeficienza (linfomi, leucemie di qualsiasi tipo, o altre neoplasie maligne del midollo osseo o del sistema linfatico) e nelle persone sottoposte a trattamento immunosoppressivo.

▪ Principi generali

- I soggetti con stato di immunosoppressione primaria o secondaria non dovrebbero ricevere vaccini vivi attenuati virali. I soggetti con neutropenia non devono ricevere vaccini vivi batterici attenuati.
- A tutti i pazienti vanno raccomandate altre misure protettive nei confronti delle infezioni, specialmente durante la chemioterapia (CT) e negli anni successivi: profilassi antivirali, profilassi anti Pneumocistis Jirovecii, Immunoglobuline (quando indicato), vaccinazioni dei familiari/contatti.
- Dopo la fase attiva del trattamento o 3-6 mesi dopo la fine del trattamento, va rivista la storia vaccinale del soggetto e pianificato un programma di vaccinazione secondo il calendario previsto per l'età. I titoli anticorpali 3-6 mesi dopo la CT o > 6 mesi dopo la fine della terapia con rituximab o altri anti-CD20 sono di aiuto a pianificare il programma vaccinale.

3.4 Test sierologici e rivaccinazione

La ricerca del titolo anticorpale verso malattie prevenibili con vaccino (VPD), laddove è stato chiaramente stabilito un correlato di protezione, è utile per determinare la risposta immunitaria dopo la vaccinazione e come guida alla rivaccinazione e alla gestione della post-esposizione. Sono stati stabiliti correlati di protezione per il tetano, l'epatite B, il morbillo, la rosolia e la varicella e dovrebbero essere determinati per definire quali vaccinazioni sono ancora necessarie (v. allegato 3).

Livelli anticorpali specifici contro altre VPD come pertosse, parotite, HPV, infezione meningococcica, infezione pneumococcica o influenza non sono stati caratterizzati e non sono richiesti per dimostrare protezione o mancanza di correlazione per la protezione.

3.5 Chi vaccinare

- Pazienti da avviare a splenectomia in elezione o già splenectomizzati in urgenza
- Pazienti con asplenia funzionale
- Quali malattie:
 - leucemie acute: solo dopo il trattamento nei pazienti stabilizzati
 - linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo:
 - prima della terapia se si applica iniziale programma osservazionale
 - dopo la terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento
 - neoplasie mieloproliferative croniche e sindromi mielodisplastiche:
 - alla diagnosi
 - Trattamento con Eculizumab

3.6 Riepilogo delle raccomandazioni per la vaccinazione negli adulti con neoplasie ematologiche

Nella tabella successiva è riportato il riepilogo delle vaccinazioni raccomandate con il relativo timing, indicazioni e dosi in relazione alla patologia e alla terapia effettuata.

VACCINO	PATOLOGIA/TERAPIA	TIMING		INDICAZIONI E DOSI
		PRE TRATTAMENTO	POST TRATTAMENTO	
Pneumococco	Leucemie acute		x	- Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione. - Vaccinazione sequenziale: PCV13 (1 dose) seguito da PPSV23 (1 dose) almeno 8 settimane più tardi, rivaccinazione con una dose di PPSV23 dopo 5 anni
	Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo	x	x	- Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale - o 3 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento - Vaccinazione sequenziale
	Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche	x		- Vaccinare alla diagnosi - Vaccinazione sequenziale
	Anticorpi anti CD 20		x > 6 mesi	- Posticipare la vaccinazione almeno 6 mesi dopo la fine della terapia - Vaccinazione sequenziale
	Checkpoint Inhibitors	x		- Vaccinare prima possibile - Vaccinazione sequenziale
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	Leucemie acute		x	- Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione - 1 dose di vaccino coniugato Hib
	Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo	x	x	- Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale - o 6 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento
	Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche	x		- Vaccinare alla diagnosi
Meningococco	Leucemie acute		x	- Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione - Meningococco ACW₁₃₅Y: 2 dosi di vaccino coniugato ACWY, a distanza di almeno 8 l'uno dall'altro e rivaccinazione con 1 dose ogni 5 anni - Meningococco B: numero di dosi secondo scheda tecnica
	Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo	x	x	- Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale - o 6 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento

VACCINO	PATOLOGIA/TERAPIA	TIMING		INDICAZIONI E DOSI
		PRE TRATTAMENTO	POST TRATTAMENTO	
Meningococco	Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche	x		- Vaccinare alla diagnosi
Influenza	Leucemie acute		x	- Vaccinazione annuale (1 dose)
	Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche	x	x	- Usare solo vaccini inattivati. - Vaccinare prima della terapia o, se la vaccinazione è fattibile durante la chemioterapia, prendere in considerazione la vaccinazione direttamente dopo il ciclo anziché poco prima del ciclo successivo
	Anticorpi anti CD 20		x > 6 mesi	- Posticipare la vaccinazione almeno 6 mesi dopo la fine della terapia
	Checkpoint Inhibitors	x		- Vaccinare prima possibile
Tetano-difterite-pertosse	Leucemie acute		x	- Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione. - previa valutazione titolo anticorpale anti tetano: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ripetere ciclo primario (3 dosi: 1 dose di dTap e 2 dosi di dT) ▪ somministrare 1 dose booster di dTap
	Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo	x	x	- Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale previa valutazione titolo anticorpale antitetano - o 6 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento previa valutazione titolo anticorpale antitetano - Vaccinazioni: come sopra
	Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche	x		- Vaccinare alla diagnosi, previa valutazione titolo anticorpale antitetano - Vaccinazioni: come sopra

PCV13: vaccino pneumococcico coniugato 13 valente

PPSV23: vaccino polisaccaridico pneumococcico 23 valente

Meningococco ACW₁₃₅Y: vaccino coniugato tetravalente ACW₁₃₅Y

dTap: vaccino difterite-tetano-pertosse acellulare adulti

4. RACCOMANDAZIONI PER I SOGGETTI CON CARENZA DI COMPONENTI DEL COMPLEMENTO (INCLUSI QUELLI CHE ASSUMONO Eculizumab)

I soggetti con deficit dei componenti del sistema del complemento (componenti persistenti del complemento, properdina, lecitina legante mannosio MBL) sono ad alto rischio di infezioni da germi capsulati: in particolare sono raccomandati i vaccini pneumococcico con l'applicazione della schedula sequenziale (PCV + PPSV23) e meningococcico (meningococco coniugato ACW₁₃₅Y e meningococco B) con la schedula vaccinale prevista per i soggetti a rischio. Anche se il deficit del complemento non determina importanti riduzioni dell'immunità la valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore, eventualmente con la consulenza del medico specialista che ha in cura il caso.

4.1 Pazienti avviati a trattamento con Eculizumab

Per le persone che devono iniziare il trattamento con Eculizumab vi sono specifiche indicazioni d'uso dei vaccini contro i germi capsulati in particolare devono ricevere i vaccini anti-meningococcici. La somministrazione deve essere, se possibile, completata almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento a meno che il rischio di ritardare la terapia con Eculizumab non sia maggiore del rischio di contrarre un'infezione meningococcica.

I pazienti trattati con Eculizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Si raccomandano i vaccini contro i sierotipi ACW₁₃₅Y e B per prevenire i sierotipi meningococcici patogeni più comuni, con la schedula vaccinale prevista per i soggetti a rischio.

5. VACCINAZIONI NEI PAZIENTI ADULTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Sempre più soggetti sono sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) per il trattamento di svariate patologie, sia neoplastiche sia di altra natura; il tasso di sopravvivenza è in aumento, rendendo cruciale un corretto follow-up.

I soggetti trapiantati sono ad alto rischio di sviluppare alcune infezioni prevenibili con la vaccinazione: generalmente questo rischio è più alto dopo un trapianto allogenico che dopo un trapianto autologo specialmente a causa di rigetto e malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD)

Quattro fattori concorrono nel determinare lo stato di immunodeficienza:

1. l'attività immunodepressiva della malattia primaria e del suo trattamento;
2. la chemioterapia e radioterapia somministrata per eradicare il sistema immunitario dell'ospite;
3. la reattività biologica tra donatore e ricevente (GVHD);
4. la terapia immunosoppressiva somministrata dopo il trapianto per prevenire e trattare la GVHD.

I riceventi **HSCT allogenici** hanno una profonda immunosoppressione nel primo periodo post-trapianto ma un'immunità relativamente normale dopo 1 o 2 anni se non sono in terapia con farmaci immunosoppressivi o non hanno una GVHD.

Nel **trapianto autologo** la malattia di base e le alte dosi di chemio e radioterapia somministrate pre-trapianto sono i fattori che contribuiscono allo stato di immunosoppressione e che determinano la perdita dell'immunità precedentemente acquisita se il soggetto non viene adeguatamente rivaccinato.

I titoli anticorpali verso le malattie prevenibili con vaccino diminuiscono dopo HSCT autologo. Circa il 50% dei pazienti con titoli anticorpali protettivi nei confronti del tetano e della poliomielite al momento del trapianto, diventano sieronegativi già a distanza di un anno e la maggior parte entro 3-5 anni perde la protezione acquisita nei confronti di morbillo, parotite e rosolia.

L'immunità dopo il trapianto deve essere almeno parzialmente ricostituita per poter ottenere con la vaccinazione una risposta protettiva. In generale, le cellule T in grado di rispondere ai nuovi antigeni vengono generate 6-12 mesi dopo il trapianto, generalmente prima nei bambini piccoli e successivamente negli adulti, per cui bisogna definire il momento più opportuno per eseguire la vaccinazione.

Il recupero della capacità immunitaria è più veloce nel trapianto autologo rispetto al trapianto allogenico non essendovi la riduzione dell'attività immunitaria legata alla reattività biologica tra donatore e ricevente (GVHD) e alla terapia immunosoppressiva somministrata dopo un trapianto per prevenire e trattare la GVHD.

E' riconosciuto che la risposta ai vaccini varia a seconda del tipo di trapianto (allogenico, autologo, sangue da cordone ombelicale) però le differenze nelle risposte dei vaccinati HSCT autologhi e allogenici ai vaccini non sono ben caratterizzate, la maggior parte delle evidenze scientifiche si riferisce ai soggetti vaccinati sottoposti a trapianto allogenico e gli attuali programmi di immunizzazione a livello internazionale tendono a considerare i riceventi HSCT come "mai immunizzati" non operando una distinzione tra i vari tipi di trapianto, in modo da semplificare e uniformare il più possibile gli interventi di prevenzione nei pazienti che hanno ricevuto un HSCT.

Poiché la risposta immunitaria ai vaccini può essere insufficiente in persone immunocompromesse e i vaccinati possono rimanere suscettibili nonostante abbiano ricevuto un'appropriata vaccinazione, per le vaccinazioni per cui sono disponibili test sierologici ed esiste un chiaro correlato di protezione, è necessario considerare l'opportunità della misurazione dei titoli anticorpali per determinare la risposta immunitaria e guidare la tempistica dei richiami. Alcuni autori indicano di controllare periodicamente, ogni 5 anni, il titolo anticorpale nei confronti degli antigeni vaccinali per i quali si dispone di un correlato di protezione.

I riceventi HSCT devono iniziare un programma di immunizzazione come parte della normale terapia post-trapianto, da sviluppare con le modalità descritte nel presente documento.

Inoltre, è fortemente raccomandato vaccinare i conviventi dei soggetti trapiantati in particolare per influenza, pertosse, morbillo, rosolia, parotite e varicella.

5.1 Principi generali

- I riceventi HSCT sono una popolazione ad alto rischio di infezione dopo il trapianto, in particolare per le malattie invasive da germi capsulati.
- Lo stato immunitario pre-trapianto dei soggetti sottoposti a HSCT (e quello dei donatori) hanno un impatto sull'immunità post trapianto. L'immunità stabilita prima dell'HSCT può aumentare la risposta immune successiva al trapianto.
- I soggetti candidati ad HSCT dovrebbero ricevere le vaccinazioni indicate per i soggetti immunocompetenti in base all'età, storia di immunità pregressa (vaccinazione/esposizione) se non sono immunocompromessi dalla loro patologia. Bisognerebbe somministrare i vaccini inattivati indicati o le dosi *booster* almeno 2 settimane prima del condizionamento per il trapianto. I vaccini vivi dovrebbero essere somministrati almeno 4 settimane prima del regime di condizionamento.
- Indipendentemente dallo stato vaccinale pretrapianto, l'immunità per le malattie prevenibili con vaccino decade dopo il trapianto. Per questa ragione è importante iniziare la schedula di immunizzazione indicata.
- Le raccomandazioni internazionali non riportano differenze nella schedula di vaccinazione tra i trapianti autologhi o allogenici. Tuttavia le evidenze scientifiche sono state raccolte per lo più nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico, che hanno una immunodepressione più profonda e prolungata rispetto al trapianto autologo. Di conseguenza dopo trapianto allogenico indipendentemente dallo stato vaccinale pre-trapianto, l'immunità per le malattie prevenibili con vaccino decade dopo il trapianto: per questa ragione è importante iniziare la schedula di immunizzazione indicata. Dopo trapianto autologo è consigliabile valutare a 3-6 mesi dal trapianto la risposta anticorpale residua ai vaccini (Ab antitetano, Ab anti HBs, Ab anti morbillo, Ab anti rosolia, Ab anti varicella).
- Il periodo di tempo in cui il ricevente HSCT è immunocompromesso è, in genere, di circa 24 mesi. La maggior parte dei riceventi HSCT però avrà una risposta anticorpale rilevabile al vaccino a sei mesi dopo il trapianto, risposta che continuerà ad aumentare nei successivi 12-24 mesi. Tuttavia, il recupero post-trapianto del sistema immunitario è variabile da soggetto a soggetto e richiede una valutazione individuale. La malattia da trapianto contro ospite (GVHD) e il suo trattamento prolungano la durata dell'immunosoppressione
- I pazienti trattati con rituximab (o altri anticorpi monoclonali anti-linfociti B) non vanno vaccinati con i vaccini inattivati fino ad almeno sei mesi dopo l'ultima dose di rituximab e vaccini vivi vanno posticipati ad almeno 12 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di rituximab.
- I soggetti sottoposti a HSCT dovrebbero ricevere vaccini difterite, tetano, pertosse (DTaP) ad alto contenuto antigenico indipendentemente dall'età.

5.2 Riepilogo delle raccomandazioni per le vaccinazioni dei soggetti adulti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali

VACCINO	N° DOSI	INTERVALLO DI TEMPO DOPO IL TRAPIANTO	NOTE
PNEUMOCOCCO CONIUGATO 13 VALENTE (PCV13)	3 dosi di PCV13 a intervalli di 1 mese	1 ^a dose: 3-6 mesi dopo HSCT	Una quarta dose in presenza di GVHD cronica, dopo 6 mesi dalla terza dose
PNEUMOCOCCO POLISACCARIDICO 23 VALENTE (PPSV23)	1 dose	A 12 mesi dal trapianto e non prima di 8 settimane dall'ultima dose di PCV13	Solo in assenza di GVHD Richiamo: 1 dose di PPSV23 5 anni dopo la precedente dose di PPSV23
MENINGOCOCCO ACW ₁₃₅ Y	2 dosi di vaccino coniugato ACW ₁₃₅ Y a distanza di almeno 8 settimane	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	Raccomandata per soggetti con asplenia anatomica o funzionale
Meningococco B	Ciclo completo e richiami secondo l'età e secondo scheda tecnica	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	Raccomandata per soggetti con asplenia anatomica o funzionale
HAEMOPHILUS INFLUENZAE DI TIPO B (HIB)	3 dosi a intervalli di 1 mese	1 ^a dose: 3-6 mesi dopo ● 6-12 mesi dopo se si vuole cosomministrare con vaccino DTP-IPV	
INFLUENZA STAGIONALE INATTIVATO	1 dose ogni anno durante la stagione influenzale	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	In comunità, in corso di epidemia il vaccino può essere somministrato a partire da 3 mesi dopo HSCT; in questo caso dare una seconda dose dopo 4 settimane
TETANO-DIFTERITE-PERTOSSE	3 dosi a intervalli di 1-2 mesi	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	
POLIO (IPV)	3 dosi a intervalli di 1-2 mesi	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	
EPATITE B	3 dosi ai tempi 0-1-6 mesi	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	<ul style="list-style-type: none"> - Nei pazienti negativi per HBV prima del HSCT e nei pazienti vaccinati prima di HSCT ma con antiHBs < 10UI/L - Nei pazienti precedentemente infetti e antiHBs < 10UI/L - Al termine del ciclo di vaccinazione verificare i titoli anticorpali, in caso di risposta non sufficiente e il soggetto è ad alto rischio epatite B è indicata una seconda serie di vaccino HBV

VACCINO	N° DOSI	INTERVALLO DI TEMPO DOPO IL TRAPIANTO	NOTE
VARICELLA	2 dosi	1 ^a dose: 24 mesi dopo Da valutare caso per caso con specialista ematologo	Indicato per i pazienti <ul style="list-style-type: none"> - Adulti sieronegativi per varicella - Senza GVHD - Che hanno sospeso la terapia immunosoppressiva da almeno 6 mesi
PAPILLOMAVIRUS	3 dosi	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	Indicato se categorie a rischio
FEBBRE GIALLA	1 dose	5 anni dopo il trapianto, previa valutazione dello stato immunitario.	Valutare singolarmente Nelle persone che devono recarsi in zone ad alta endemia 5 anni dopo il trapianto, previa valutazione dello stato immunitario. La vaccinazione è controindicata in caso di terapia immunosoppressiva o in presenza di GVHD cronica
HERPES ZOSTER (VIVO) (HZ)	Controindicato		
MORBILLO-ROSOLIA-PAROTITE-VARICELLA (vaccino combinato MMRV)	Controindicato		
ANTITUBERCOLARE (BCG)	Controindicato		
COLERA	Controindicato		
TIFO ORALE (Ty21A)	Controindicato		

5.3 Riepilogo delle raccomandazioni per le vaccinazioni dei soggetti adulti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali

Nei soggetti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali la malattia di base e le alte dosi di chemio e radioterapia somministrate pre-trapianto sono i fattori che contribuiscono allo stato di immunosoppressione e che determinano la perdita dell'immunità precedentemente acquisita se il soggetto non viene adeguatamente rivaccinato, peraltro questi soggetti potrebbero già essere stati vaccinati in relazione alla loro patologia ematologica e la valutazione del titolo anticorpale come correlato di protezione verso malattie prevenibili con vaccino può essere utile come guida alla rivaccinazione.

VACCINO	N° DOSI	INTERVALLO DI TEMPO DOPO IL TRAPIANTO	NOTE
TETANO-DIFTERITE-PERTOSSE	Ciclo di base (3 dosi) o richiami in relazione allo stato vaccinale e alla valutazione anticorpale	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	<p>Previa valutazione anticorpale (tetano)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pazienti che non ha precedentemente ricevuto una dose di pertosse in età adulta: somministrare la dose di richiamo di dTap (difterite- tetano pertosse) - Pazienti mai vaccinati: somministrare una dose di dTpa e 2 dosi di dT (difterite- tetano)
INFLUENZA STAGIONALE INATTIVATO	1 dose ogni anno durante la stagione influenzale	1 ^a dose: 4-6 mesi dopo	
EPATITE B	3 dosi ai tempi 0-1-6 mesi	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	<ul style="list-style-type: none"> - Nei pazienti negativi per HBV prima del HSCT e nei pazienti vaccinati prima di HSCT ma con antiHBs < 10UI/L - Nei pazienti precedentemente infetti e antiHBs < 10UI/L - Al termine del ciclo di vaccinazione verificare i titoli anticorpali, in caso di risposta non sufficiente e il soggetto è ad alto rischio epatite B è indicata una seconda serie di vaccino HBV
PNEUMOCOCCO CONIUGATO 13 VALENTE (PCV13)	3 dosi di PCV13 a intervalli di 1 mese	1 ^a dose: 3-6 mesi dopo	
PNEUMOCOCCO POLISACCARIDICO PPSV23	1 dose	A 12 mesi dal trapianto e non prima di 8 settimane dall'ultima dose di PCV13	Richiamo: 1 dose di PPSV23 5 anni dopo la precedente dose di PPSV23
ALTRI VACCINI INATTIVATI	Secondo calendario	1 ^a dose: 6-12 mesi dopo	Se raccomandati per condizioni di rischio
MORBILLO-ROSOLIA-PAROTITE	2 dosi	1 ^a dose: 24 mesi dopo	<p>Previa valutazione anticorpale in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adulti sieronegativi per morbillo e/o rosolia - Che hanno sospeso la terapia immunosoppressiva da almeno 6 mesi

VARICELLA	2 dosi	1 ^a dose: 24 mesi dopo	Previa valutazione anticorpale in pazienti adulti <ul style="list-style-type: none"> - Sieronegativi per varicella - Che hanno sospeso la terapia immunosoppressiva da almeno 6 mesi - Valutare gli anticorpi anti-varicella tra la 1^a e la 2^a dose
HERPES ZOSTER(VIVO) (HZ)	Controindicato		
ANTITUBERCOLARE (BCG)	Controindicato		
COLERA	Controindicato		
Tifo orale (Ty21A)	Controindicato		

6. BIBLIOGRAFIA

1. Mandell, Douglas and Bennett's - Principles and practice of infectious diseases (Eighth edition-2015)
2. Rubin L. G., et al. (2014, February). 2013 IDSA clinical practice guidelines for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases*, 58(3), 309-318
3. Rubin L.G., Schaffner W., -Care of the Asplenic Patient *N Engl J Med* 2014; 371:349-356 July 24, 2014 DOI: 10.1056/NEJMcp1314291
4. Bonanni P., Grazzini M. et al - Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Feb; 13(2): 359–368. Pubblicato online 2016 Dec 8. doi: [10.1080/21645515.2017.1264](https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1264)
5. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised hosts. *Vaccines* 7^a edizione a cura di Plotkin SA, Orestein WA, Offit PA. Edizioni Elsevier 2017; 1355-1369
6. 7th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL) 2017
7. Hibberd PL. Immunizations in hematopoietic cell transplant candidates and recipients. <http://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-hematopoietic-cell-transplant-candidates-and-recipients>
8. Tsigrelis, C. Ljungman, P Vaccinations in patients with hematological malignancies *Blood Reviews* 2016, Volume 30, Issue 2, 139 - 147
9. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Jand al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2009; 44;:521–526. <http://www.nature.com/bmt/journal/v44/n8/full/bmt2009263a.html>
10. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7:193-203.
11. L'Huillier, Arnaud G, and Deepali Kumar. "Immunizations in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: A Comprehensive Review." *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11.12 (2015): 2852–2863. PMC. Web. 28 Feb. 2018
12. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine*. Vaccine 2011 Apr;29(16):2825-33
13. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. 2015. Update May 2018
14. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php>
15. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide/updates.html>
16. Rieger CT et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) *Ann Oncol*. 2018 Jun 1;29(6):1354-1365. <https://academic.oup.com/annonc/article/29/6/1354/4983107>
17. Ministero della salute, Consiglio superiore di sanità "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" quinta edizione, febbraio. 2018 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf
18. Immunization Action Coalition. Screening Checklist for Contraindications to Vaccines for Adults. 2016. <http://www.immunize.org/catg.d/p4065.pdf>
19. Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019 - Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017 (G.U. Serie Generale, n. 41 del 18 febbraio 2017).

ALLEGATO 1: VACCINAZIONI RACCOMANDATE PER FAMILIARI /CONVIVENTI/ CONTATTI

Le vaccinazioni di routine sono raccomandate per i membri della famiglia e altri contatti stretti di individui immunocompromessi, compresi gli operatori sanitari. I contatti stretti di persone immunocompromesse dovrebbero essere immunizzati contro il morbillo, parotite, rosolia, varicella, e l'influenza.

VACCINO	N° DOSI	NOTE
INFLUENZA STAGIONALE	1 dose ogni anno	
MORBILLO ROSOLIA PAROTITE	2 dosi ai tempi 0, 4-8 settimane	Vaccinare le persone che rispondono ad entrambe le seguenti condizioni - Non vaccinate in precedenza - Sieronegative per morbillo e/o rosolia
VARICELLA	2 dosi ai tempi 0, 4-8 settimane	Indicato per le persone che rispondono a tutte le seguenti condizioni: - ricordo anamnesticco negativo - non vaccinate in precedenza - sieronegative per varicella
PERTOSSE	Ciclo di base o richiami in relazione allo stato vaccinale	Negli adulti mai vaccinati una dose di dTP e due dosi di dT

ALLEGATO 2: IMMUNIZZAZIONE PER I PAZIENTI ADULTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT) – PROPOSTA TIMING VACCINAZIONI

Vaccinazioni di routine

	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Influenza (inattivato)	X											
PCV 13	X	X	X									
Hib	X	X	X									
dT/Tdap						X		X		X		
IPV						X		X		X		
Men ACYW				X	X							
Epatite B				X	X				X			
Men B							X	X				
PPSV23						X						
MMR											X	X
Varicella											X	X

INFLUENZA (inattivato)												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Influenza (inattivato)	X											

- Somministrazione stagionale annuale a partire da 6 mesi dal trapianto

- Il vaccino inattivato antinfluenzale può essere somministrato già tre mesi dopo il trapianto in situazioni di epidemia con l'approvazione del medico trapiantologo

- Se il vaccino viene somministrato prima dei 6 mesi dal trapianto somministrare una seconda dose quattro settimane più tardi (se persiste la circolazione di virus nella comunità).

- Se il trapianto è pianificato durante la stagione influenzale, il vaccino anti-influenzale deve essere somministrato almeno 2 settimane prima del trapianto.

- Il vaccino antinfluenzale annuale inattivato è fortemente raccomandato per i **contatti stretti** dei candidati a HSCT e dei pazienti sottoposti a HSCT (ad es. familiari, altri contatti domestici, ecc.).

Nota: La vaccinazione con vaccino vivo attenuato nei contatti stretti non è raccomandata. I contatti stretti che hanno ricevuto vaccino antinfluenzale vivo attenuato devono evitare i contatti con il soggetto immunodepresso per almeno due settimane dopo la vaccinazione (attualmente il vaccino vivo attenuato non è in commercio in Italia).

La ricerca degli anticorpi post vaccinali non è raccomandata.

PNEUMOCOCCO												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
PCV 13	X	X	X									
PPSV23						X						

- L'intervallo minimo tra le dosi di PCV13 è di 4 settimane, l'intervallo tra l'ultima dose di PCV13 e PPSV23 è di almeno 8 settimane

- PCV13 può essere somministrato già 3 mesi dopo il trapianto in accordo con il medico trapiantologo. Una quarta dose di PCV13 va somministrata 6 mesi dopo la terza dose di PCV13 in caso di GVHD cronica.

- Una dose di PPSV23 va somministrata, in assenza di GVHD cronica a partire da 12 mesi dopo il trapianto rispettando l'intervallo tra l'ultima dose di PCV13 e PPSV23 (8 settimane)

La ricerca degli anticorpi post vaccinali non è raccomandata.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (Hib)													
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT	
Hib	X	X	X										

- L'intervallo minimo tra le dosi di Hib è di 4 settimane
- Hib può essere somministrato già a partire dai 3 mesi dopo il trapianto in accordo con il medico trapiantologo

DIFTERITE-TETANO-PERTOSSE / POLIO													
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT	
dT/Tdap						X		X		X			
IPV						X		X		X			

Difterite-tetano-pertosse
- L'intervallo minimo tra la 1a e la 2 a dose è quattro settimane e tra la 2 a e 3 a dose è 6 mesi
- I vaccini combinati a dosaggio ridotto dT/dTpa (autorizzati per età >7anni) sono associati ad una diminuita risposta pertanto i vaccini a dosaggio pediatrico DTPa sarebbero da preferire
- In Italia sono attualmente disponibili solo vaccini combinati DTPaIPV (difterite-tetano-pertosse-polio) ad uso pediatrico, non autorizzati in scheda tecnica nei soggetti adulti il cui uso è da considerare off-label
- Eseguire sierologia per anticorpi anti tetano 36 mesi dopo il trapianto. Se il paziente è in trattamento con IVIG, la sierologia deve essere posticipata fino a tre mesi dopo la sospensione di IVIG
- Se anticorpi antitetano indicano non immunità per il tetano somministrare una dose booster

Poliomielite
L'intervallo minimo tra la 1^a e la 2^a dose è quattro settimane e tra la 2^a e 3^a dose è 6 mesi. La ricerca degli anticorpi post vaccinali per difterite, pertosse, polio non è raccomandata.

MENINGOCOCCO												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Men ACYW				X	X							
Men B							X	X				

La vaccinazione contro il meningococco è raccomandata a partire dai 6 mesi dopo il trapianto.
 La vaccinazione è raccomandata ai soggetti appartenenti a gruppo a rischio (asplenia anatomica o funzionale, soggetti con carenza di componenti del complemento, viaggiatori verso aree endemiche, laboratoristi esposti a *Neisseria meningitidis*,).

- Devono ricevere due dosi di vaccino meningococcico coniugato ACYW ad almeno otto settimane di distanza e una dose booster ogni cinque anni
- Due dosi di vaccino meningococcico B ad almeno 4 settimane di distanza

La ricerca degli anticorpi post vaccinali non è raccomandata.

EPATITE B												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Epatite B				X	X				X			

La vaccinazione può essere somministrato a partire dai 6 mesi dopo il trapianto e va effettuata:

- In tutti i pazienti negativi per HBV prima di HSCT e nei pazienti vaccinati prima di HSCT ma con titolo antiHBs < 10 UI/L
- Nei pazienti precedentemente infetti (antiHBc +) e antiHBs < 10 UI/L per prevenire la riattivazione
- La sierologia per antiHBs va effettuata 1-2 mesi dopo la prima serie di 3 dosi
- Se i livelli di anticorpi sono subottimali (< 10UI/L) e il paziente è ad alto rischio di epatite B (ad esempio, operatore sanitario, rischi per lo stile di vita, partner sessuale, convivente di caso o di caso o portatore HBsAg+ malattia epatica cronica, malattia renale cronica o dialisi, emofilia o altri riceventi di emoderivati, ecc.), è indicata una seconda serie di vaccino HBV anche se il beneficio della seconda serie è incerto

Se il paziente è in trattamento con IVIG, la sierologia deve essere posticipata fino a tre mesi dopo la sospensione di IVIG

MORBILLO - PAROTITE - ROSOLIA												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
MMR											X^a	X^a
<p>MORBILLO - PAROTITE - ROSOLIA</p> <p>(a) Se è presente GVHD cronica, i vaccini vivi sono controindicati. Un vaccino vivo va somministrato dopo che tutti i farmaci immunosoppressori sono stati sospesi da almeno tre mesi e quando il paziente viene considerato immunocompetente dal medico trapiantologo.</p> <p>Analogamente i soggetti in chemioterapia di mantenimento o in terapia con immunomodulatori non devono ricevere vaccini vivi.</p> <p>Immunoglobuline intravenose (IVIG): l'intervallo tra IVIG e vaccini vivi dipende dalla dose di IVIG usate; il range varia tra otto e 11 mesi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - I pazienti sottoposti HSCT vanno testati per gli anticorpi anti morbillo/rosolia dopo 24 mesi dal trapianto. <ul style="list-style-type: none"> o I soggetti sieronegativi per morbillo devono ricevere una dose di vaccino MMR dopo almeno 24 mesi dal trapianto se non è presente GVHD, non immunosoppressi, sospensione di IVIG da almeno 8 mesi e non recidiva della malattia di base o Le donne sieronegative per rosolia e in età fertile devono ricevere una dose di MMR con le stesse precauzioni o Una seconda dose di vaccino MMR va somministrata a distanza di almeno 4 settimane dalla prima - I livelli di IgG vanno determinati 1 mese dopo la 2^a dose di MMR <ul style="list-style-type: none"> o se dopo due dosi di vaccino MMR, il titolo di IgG antimorbillo è negativo o indeterminato il soggetto va considerato non immune per morbillo e nessuna ulteriore dose va somministrata. Se il paziente è esposto a caso di morbillo va considerato l'utilizzo di IG antimorbillo entro 6 giorni dall'esposizione <p>Gli anticorpi IgG anti morbillo e rosolia vanno valutati a 36 mesi.</p>												

VARICELLA												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Varicella											X^a	X^a
<p>VARICELLA</p> <p>(a) Se è presente GVHD cronica, i vaccini vivi sono controindicati. Un vaccino vivo va somministrato dopo che tutti i farmaci immunosoppressori sono stati sospesi da almeno tre mesi e quando il paziente viene considerato immunocompetente dal medico trapiantologo.</p> <p>Analogamente i soggetti in chemioterapia di mantenimento o in terapia con immunomodulatori non devono ricevere vaccini vivi</p> <p>Immunoglobuline intravenose (IVIG): l'intervallo tra IVIG e vaccini vivi dipende dalla dose di IVIG usate; il range varia tra otto e 11mesi.</p> <ul style="list-style-type: none"> - I pazienti sottoposti HSCT sieronegativi per varicella <ul style="list-style-type: none"> o devono ricevere una dose di vaccino antivaricella (VAR) dopo almeno 24 mesi dal trapianto se non è presente GVHD, non immunosoppressi, sospensione di IVIG da almeno 8 mesi e non recidiva della malattia di base o Una seconda dose di vaccino VAR va somministrata a distanza di almeno 4 settimane dalla prima <p>Tutti i pazienti HSCT devono essere considerati suscettibili in caso di esposizione a VZV e vanno utilizzate le immunoglobuline antivaricella intravenose (VZIG).</p> <p>I farmaci antivirali vanno sospesi almeno 24 ore prima di ricevere il vaccino antivaricella.</p> <p>La ricerca degli anticorpi post vaccinali non è raccomandata</p> <p>Nota:</p> <ul style="list-style-type: none"> - il vaccino anti herpes zoster vivo inattivato Zostavax® è controindicato - il vaccino anti varicella combinato con morbillo-rosolia-parotite (MMRV) è controindicato 												

Vaccinazioni non di routine

	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Epatite A						X				X		
Rabbia						X						

EPATITE A												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Epatite A						X				X		
<p>La vaccinazione va effettuata:</p> <ul style="list-style-type: none"> - solo nei soggetti considerati ad alto rischio (es: malattia cronica di fegato, trapianto di fegato e GVHD cronica dopo HSCT) - l'intervallo minimo tra la 1a e la 2 a dose è di 6 mesi - Può essere somministrato a partire dai 6 mesi dopo il trapianto nelle situazioni di post esposizione o in caso di viaggi in zone endemiche su indicazione del medico trapiantologo <p>La ricerca degli anticorpi post vaccinali non è routinariamente raccomandata.</p>												

RABBIA												
	6 mesi dopo HSCT	7 mesi dopo HSCT	8 mesi dopo HSCT	9 mesi dopo HSCT	11 mesi dopo HSCT	12 mesi dopo HSCT	13 mesi dopo HSCT	14 mesi dopo HSCT	18 mesi dopo HSCT	20 mesi dopo HSCT	24 mesi dopo HSCT	27 mesi dopo HSCT
Rabbia						X						
<ul style="list-style-type: none"> - Pre-esposizione: dovrebbe essere considerato 12-24 mesi dopo il trapianto e somministrato solo nei soggetti ad alto rischio professionale (per esempio: veterinari, guardie forestali ...); il ciclo vaccinale pre-esposizione comprende 3 dosi (giorno 0, 7, 21 o 28). - Post-esposizione la profilassi antirabica post esposizione (immunoglobuline antirabiche/RIG comprende vaccino) deve essere somministrata a qualunque tempo dopo il trapianto se indicato (per es. morso di un animale potenzialmente rabbido); la schedula post-esposizione comprende: RIG – giorno 0 e vaccino - giorno 0, 3, 7, 14, 28 												

VACCINAZIONI PER VIAGGI INTERNAZIONALI
<p>Prima di intraprendere un viaggio internazionale, il paziente dovrebbe informarsi sui relativi rischi presso i Centri di Medicina dei Viaggi delle Aziende Sanitarie della Regione e sulla base delle informazioni acquisite consultare il proprio Centro trapianti per una più approfondita valutazione.</p>

ALLEGATO 3: INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI SIEROLOGICI - CORRELATI DI PROTEZIONE

Vaccino	Anticorpi IgG specifici e unità	Interpretazione dei risultati sierologici		
		suscettibile	protetto	Protezione a lungo termine
TETANO	Anti tetano (UI/mL)	<0.01 nessuna protezione, assenza di Ab 0.01-010 protezione non assicurata	0.10-0.50	>0.50
EPATITE B	Anti HBs IgG (UI/L)	< 10	≥ 10 (valore corretto)*	≥ 100
MORBILLO	Anti morbillo IgG (UA /mL)		>16.5	
ROSOLIA	Anti rosolia IgG (IU/mL)		>10 IU/mL	
VARICELLA	VZV IgG (mUI /mL)		>165	

* Dalle IFU anti.HBsAg (10629819_IT Rev. I, 2016-09) 10629819_IT Rev. I, 2016-09)

Zona ripetizione test: Campioni con un valore iniziale superiore o uguale a **8 mIU/mL e inferiore a 12,0 mIU/mL** vengono contrassegnati per ripetizione test. Questi campioni vanno ritestati in duplicato. Dopo la ripetizione del test, se almeno due risultati sono superiori o uguali a 10,0 mIU/mL, allora il campione è ritenuto reattivo. Se almeno due risultati sono inferiori o uguali a 10,0 mIU/mL, allora il campione è ritenuto non reattivo.

I campioni con valori calcolati pari a 10,0 mIU/mL o superiori sono considerati reattivi (positivi) in conformità con le linee guida del CLSI e in base allo standard internazionale del WHO per il siero anti-HBs quale indicatore dello stato immunitario e di un valore di cutoff per il rilevamento della maggioranza delle persone sieropositive. Il cut off per il dosaggio ADVIA Centaur anti-HBs2 è stato verificato in base alla correlazione con lo standard WHO (1° Preparazione di riferimento internazionale-1977) e ai dati generati dai risultati degli studi

<https://www.risch.ch/it/analyse/hbvs>

In caso di immunizzazione di base corretta e con titolazione >100 U/l è probabile che la profilassi vaccinica duri tutta la vita. Non si consigliano vaccinazioni successive (raccomandazione dell'UFSP; SKIF, SEVHEP, aggiornato al 1997).