REGIONE DEL VENETO

VIVO BENE VENETO Piano Regionale Prevenzione del Veneto

OFFERTA VACCINALE PER CONDIZIONE DI RISCHIO

Piano Regionale della Prevenzione 2021-2025 - Programma Libero 14
La prevenzione delle malattie trasmissibili nel paziente fragile con particolare riferimento a quelle prevenibili da vaccinazione

Vaccinazioni

DOCUMENTO TECNICO

PER PERSONALE SANITARIO

AGOSTO 2023

DIREZIONE PREVENZIONE, SICUREZZA ALIMENTARE, VETERINARIA

db9a1c77

REGIONE DEL VENETO

VIVO BENE VENETO Piano Regionale Prevenzione del Veneto

LA VACCINAZIONE NEL SOGGETTO CON CONDIZIONI DI AUMENTATO RISCHIO

PNPV 2023-25

"Alla luce dei benefici della vaccinazione, che si esplicano nella protezione sia del singolo individuo sia della collettività, i vaccini assumono un grande valore dal punto di vista umano, etico e sociale."

Da diversi anni le vaccinazioni destinate a specifici gruppi di popolazione con condizioni cliniche di aumentato rischio per malattie prevenibili da vaccino sono oggetto di attenzione sempre crescente nella programmazione sanitaria nazionale e della Regione del Veneto. Si tratta di un tipo di offerta vaccinale che impone la collaborazione di varie figure professionali: medici specialisti in igiene e assistenti sanitari che operano nei servizi vaccinali, medici specialisti della patologia specifica, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.

Già dallo scorso decennio, i Piani Nazionali della Prevenzione (PNP) e, in linea con essi, i rispettivi Piani Regionali della Prevenzione, hanno rivolto una particolare attenzione ad affiancare ai programmi vaccinali universali programmi specifici e mirati su gruppi più vulnerabili e/o a rischio, riconoscendo l'inclusione nei LEA (aggiornati con DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502") di tutti gli interventi di prevenzione vaccinale previsti nel PNP vigente.

In particolare, il più recente Piano Regionale della Prevenzione 2020-2025 della Regione del Veneto, approvato con DGR n. 1858 del 29 dicembre 2021, ha dedicato al tema un intero Programma Libero, il PL14 "La prevenzione delle malattie trasmissibili nel paziente fragile con particolare riferimento a quelle prevenibili da vaccinazione".

Inoltre, va evidenziata l'enorme spinta verso una maggiore attenzione sul tema del diritto prioritario alla vaccinazione del soggetto fragile apportata dalla pandemia di COVID-19 e dalla relativa campagna vaccinale di popolazione.

Le attuali indicazioni nazionali sul tema sono contenute nel Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2023-25 che indica la necessità di lavorare per il rafforzamento delle strategie vaccinale rivolte ai soggetti con condizioni di aumentato rischio.

Viceversa, le ultime indicazioni regionali relative alla vaccinazione del soggetto a rischio sono contenute nella DGR n. 1564 del 26 agosto 2014 - Allegato B, successivamente integrate con DGR n. 1100 del 30 luglio 2019, dalla DGR n. 1575 del 11 novembre 2021

Vaccinazioni

REGIONE DEL VENETO

VIVO BENE VENETO Piano Regionale Prevenzione del Veneto

e dalla DGR. n. 391 del 7 aprile 2023, rispettivamente per quanto riguarda l'offerta vaccinale dei vaccini anti-HPV ed anti-herpes zoster.

Nell'attuale situazione epidemiologica, dunque, l'aumentata consapevolezza sul tema, le indicazioni del PNPV 2023-25, le nuove evidenze scientifiche e la disponibilità di nuovi vaccini efficaci e sicuri rendono necessario un aggiornamento delle indicazioni regionali.

I SISP garantiscono sul territorio le competenze specialistiche in tema vaccinale e la governance di tutte le offerte e i programmi di vaccinazione, in ragione del loro ruolo a tutela della salute pubblica e al fine di perseguire gli obiettivi di copertura, omogeneità, accessibilità, equità e qualità nell'offerta vaccinale. In questo contesto si evidenziano le capacità organizzative e le competenze sempre crescenti in tema vaccinale acquisite dal SISP, necessarie all'organizzazione delle chiamate per coorte previste dal calendario e alla presa in carico dei soggetti a rischio con situazioni individuali che richiedono calendari vaccinali più complessi. Al contempo si sottolinea il ruolo dei Medici di Medicina Generale, dei Pediatri di Libera Scelta e dei Medici Specialisti nel promuovere l'adesione vaccinale in funzione delle condizioni individuali del paziente e nel favorire il recupero dei non aderenti alle chiamate.

Vaccinazioni

REGIONE DEL VENETO

VIVO BENE VENETO Piano Regionale Prevenzione del Veneto

Agosto 2023

A cura della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria

Francesca Russo, Michele Tonon, Davide Gentili[2], Gloria Pagin, Debora Ballarin, Francesca Zanella, Filippo Da Re, Sara Rosafio, Marco Milani[12], Andrea Basso[12], Veronica Clerici Avalos[12], Anna De Polo[12], Andrea Cozza[12]

Con il contributo di:

Nahuel Fiorito[1], Chiara Perinotto[2], Erminio Bonsembiante[2], Francesca Capretta[3], Alessandra Favaretto[4], Andrea Formaglio[5], Lorena Gottardello[6], Tiziana Coppola[6], Alice Pierobon[7], Alessandra Dal Zotto[7], Anna Ferraresso[8], Francesco Marchiori[9], Mariasole Migliorini[9], Tamara Zerman[9], Vincenzo Baldo[10], Giovanna Zanoni[11]

[1] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 1 dolomiti
[2] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 2 marca trevigiana
[3] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 3 serenissima
[4] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 4 veneto orientale
[5] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 5 polesana
[6] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 6 euganea
[7] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 7 pedemontana
[8] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 8 berica
[9] Servizio di Igiene e Sanità Pubblica Aziende ULSS 9 scaligera
[10] Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Unità di Igiene e Sanità Pubblica - Università degli Studi di Padova
[11] U.O.C. di Immunologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
[12] Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica - Università degli Studi di Padova

Condiviso con i Referenti delle Reti Regionali di Patologia (Reumatologia, Ematologia, Trapianti) e con l'Istituto Oncologico Veneto e approvato in sede di Commissione Regionale Vaccini (D.G.R. n. 1201 del 16/08/2022)

Vaccinazioni

INDICE

Obiettivo del documento **6**

Raccomandazioni e calendario per condizione di rischio **7**
Cosomministrazioni 7
Intervalli minimi tra somministrazioni 8
Sierologie e valutazione immunizzazione pregressa 8

Guida alla lettura del documento **10**

Asplenia anatomica o funzionale 11
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) 13
Trapianto di organo solido 15
Neoplasie solide 18
Neoplasie ematologiche 20
Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica 22
Sindrome da immunodeficienza acquisita (HIV/AIDS) 24
Cirrosi epatica ed epatopatia cronica 26
Malattie autoimmuni infiammatorie croniche su base reumatologica, neurologica o gastroenterologica 28
Condizioni congenite o acquisite che comportano la perdita di liquor e portatori di impianto cocleare (IC) 31
Malattie polmonari croniche gravi, diabete mellito, cardiopatie croniche 33
Vaccinazione dei contatti stretti del soggetto immunocompromesso 34

db9a1c77

OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

Il presente documento vuole essere una guida pratica e di facile consultazione delle raccomandazioni alle diverse vaccinazioni in soggetti che presentano patologie e/o condizioni cliniche di rischio sottostanti; viceversa, per la consultazione delle eventuali controindicazioni alla somministrazione di determinati vaccini nei medesimi soggetti, si rimanda alla "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni", redatta a cura dell'Istituto Superiore di Sanità[1].

Le schede e i calendari proposti per condizione di rischio mirano ad individuare il percorso vaccinale, indicando le vaccinazioni prioritariamente raccomandate nelle diverse condizioni di suscettibilità alle infezioni e promuovendo una programmazione che favorisca le co-somministrazioni e razionalizzi le tempistiche nel rispetto degli intervalli minimi, al fine di garantire un' immunizzazione sicura, efficace e tempestiva.

I calendari vaccinali di seguito raccomandati per ciascuna condizione di rischio considerano il soggetto adulto, ma ciò non preclude la loro applicabilità in pazienti più giovani: nei casi di bambini o adolescenti il calendario vaccinale per condizione di rischio va valutato in base all'età e comunque integrato con quanto previsto dal calendario vaccinale vigente. Nell'ambito di questo documento non sono trattati i temi delle raccomandazioni vaccinali sulla base dei rischi comportamentali (es. professionali o di medicina dei viaggi) per i quali si rimanda ad altri documenti specifici.

In particolare per le situazioni cliniche che prevedono calendari vaccinali più complessi, è indicata l'attivazione da parte del SISP di "ambulatori" dedicati, anche in collaborazione con la Direzione Medica Ospedaliera. In questo contesto appare utile rimarcare l'importanza del lavoro di rete con gli specialisti, ospedalieri e territoriali, per la definizione di percorsi e strumenti condivisi per la presa in carico (es. utilizzo di agende condivise, indicazioni nella lettera di dimissione).

L'offerta vaccinale per i soggetti con le condizioni di rischio riportate nel presente documento potrà avvenire progressivamente, tenendo in considerazione la definizione di percorsi locali di presa in carico, la disponibilità delle formulazioni vaccinali e le condizioni cliniche che presentano rischio maggiore per malattia grave (es. trapianto di midollo, trapianto di organo solido, asplenia anatomica e funzionale, immunocompromissione severa, insufficienza renale cronica in trattamento dialitico, cirrosi epatica).

Il presente documento potrà essere oggetto di aggiornamento in funzione delle nuove evidenze scientifiche e raccomandazioni nazionali e internazionali disponibili

[1] G. Gallo, R. Mel, E. Ros, A Filia *"Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" (aggiornamento 2018)* https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf

db9a1c77

RACCOMANDAZIONI E CALENDARIO PER CONDIZIONE DI RISCHIO

Le raccomandazioni vaccinali per il soggetto che presenta specifiche condizioni di rischio legato ad una malattia di base devono considerare tutti i seguenti aspetti:

Motivazione della raccomandazione vaccinale	Indicazioni
Per età, rivolte a tutta la popolazione	Riportate sinteticamente nel presente documento rimandando comunque al Calendario Vaccinale per età
Per specifica condizione di rischio	Oggetto del presente documento
Per rischio professionale/comportamentale	Da valutare da parte del medico vaccinatore e/o dal medico competente, integrando i calendari riportati nel presente documento
Medicina dei viaggi	Da valutare in funzione del viaggio, integrando i calendari riportati nel presente documento

La proposta vaccinale, sulla base della valutazione specifica, deve essere adattata in funzione delle condizioni cliniche individuali, delle eventuali terapie e della storia vaccinale e/o di immunizzazione della singola persona, promuovendo un calendario che consideri, nel rispetto delle scelte individuali e previa adeguata informazione, le possibili cosomministrazioni e garantisca una protezione tempestiva a tutela della salute della persona.

COSOMMINISTRAZIONI

La somministrazione di un determinato vaccino, può costituire un'importante occasione per rinforzare la protezione dei soggetti con condizioni cliniche di aumentato rischio per malattie prevenibili da vaccino. Pertanto, in tale situazione, è opportuno **promuovere la somministrazione di più vaccini nella stessa seduta**[2], così come indicato anche dalla *Guida alle Controindicazioni alle Vaccinazioni*. Laddove non fosse percorribile la co-somministrazione delle vaccinazioni proposte, ad esempio per scelta del soggetto nonostante un appropriato counselling, si raccomanda di programmare le altre somministrazioni appena possibile per garantire la tempestività nella protezione vaccinale.

A tal proposito, si ricorda che i vantaggi della co-somministrazione sono di molteplice natura, sia sotto il profilo clinico che organizzativo (sia per l'utente che per il servizio vaccinale) garantendo:

- una **copertura vaccinale completa e tempestiva**, nel rispetto degli intervalli minimi dei diversi cicli vaccinali, soprattutto nelle condizioni di aumentato rischio infettivo del soggetto, dell'eventuale avvio di terapie che comportino immunodeficit o aumentata suscettibilità alle infezioni, o di rischi comportamentali,
- **riduzione degli accessi vaccinali** del paziente, arrecando minori disagi agli utenti, in particolare a quelli con ridotta mobilità o comunque nei confronti di persone che per ragioni cliniche devono già ricorrere a numerosi accessi alle strutture sanitarie,
- **riduzione del possibile drop-out**,
- **riduzione di costi diretti e indiretti** in capo al servizio e alla persona.

L'offerta di un calendario vaccinale con diverse cosomministrazioni richiede un rafforzamento del counselling vaccinale da parte di tutti gli operatori sanitari coinvolti, al fine di garantire informazioni coerenti e corrette al soggetto per un adesione consapevole all'offerta più appropriata.

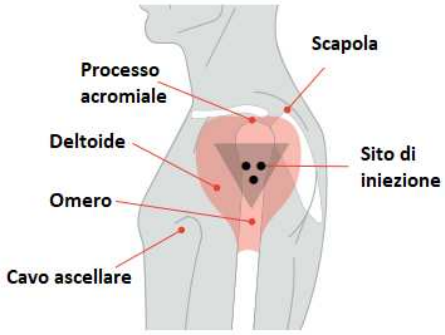
La co-somministrazione di più di due vaccinazioni nella stessa seduta, in particolare in soggetti con condizioni di rischio, va considerata come buona pratica, permettendo ad esempio fino a tre somministrazioni im. nello stesso deltoide, separate da uno spazio di 2,5 cm[3] (figura 1).

[2] Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL. *General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011:1- 60; Kroger A, Bahta L, Hunter P. *General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP). Accessed on [10/11/2022].

[3] *Immunize,How to Administer Multiple Intramuscular Vaccines to Adults During One Visit*, https://www.immunize.org/catg.d/p2030.pdf

db9a1c77

Figura 1: Sede deltoidea, co-somministrazione a 3 vaccinazioni intramuscolari



Somministrare i vaccini più suscettibili di causare una reazione locale su arti separati, ove possibile. Alcuni vaccini possono provocare dolore nel sito di iniezione nella metà dei destinatari, ad esempio i vaccini per COVID-19, herpes zoster, epatite A, HPV, pneumococco (PCV, PPSV) e i vaccini contenenti la componente tetanica (Tdap, Td, T).

INTERVALLI MINIMI TRA SOMMINISTRAZIONI

In linea generale qualsiasi **vaccino inattivato** può essere somministrato contemporaneamente o in qualsiasi momento prima o dopo un diverso vaccino inattivato o un vaccino vivo, se non esplicitamente diversamente indicato da schede tecniche e linee guida di riferimento (es. *Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni*).
Per quanta riguarda i **vaccini a virus vivo**, la risposta immunitaria potrebbe essere ridotta o compromessa se un vaccino a virus vivo viene somministrato entro 28 giorni (cioè 4 settimane) da un altro vaccino a virus vivo (63,64). Il rischio di fallimento del vaccino contro la varicella tra le persone che lo hanno ricevuto entro 28 giorni dalla vaccinazione MMR, ad esempio, è risultata essere tre volte superiore rispetto alle persone che hanno ricevuto il vaccino contro la varicella >28 giorni dopo la vaccinazione MMR[4].

SIEROLOGIE E VALUTAZIONE IMMUNIZZAZIONE PREGRESSA

Nella valutazione del calendario vaccinale raccomandato è importante valutare la specifica situazione di immunizzazione del soggetto derivante dalle pregresse somministrazioni vaccinali e, per alcuni patogeni, da pregressa malattia.
In linea generale non è indicata la rilevazione del titolo anticorpale per orientare la scelta dell' immunizzazione vaccinale, in considerazione dell'assenza di correlati di protezione affidabili per specifiche condizioni di rischio e del fatto che gli stessi non sempre hanno un valore assoluto[5].
Nel contesto dei soggetti con specifiche condizioni di aumentato rischio, considerato il fatto che tali soggetti sono sottoposti a prelievi periodici per la patologia di base, può essere valutata l'opportunità di considerare la sierologia per le seguenti malattie prevenibili da vaccino: Morbillo, Varicella, HBV e HAV. Si rimanda tuttavia alle singole schede di condizione di rischio per eventuali specifiche indicazioni.

Morbillo e Varicella

In linea generale, alcuni studi evidenziano come le persone nate prima del 1957 possano essere già immuni contro il morbillo, mentre i nati prima del 1980 potrebbero essere già immuni contro la varicella[6]. I cut-off riportati non si ritiene debbano comunque essere considerati per i soggetti immunodepressi, in stato di gravidanza o nel caso di un operatore sanitario (questi devono avere evidenza sierologica di immunità e/o documentazione di immunizzazione completata, lavorando in contesti ad alto rischio sia per esposizione che per possibile trasmissione).

---

[4] *CDC, General Best Practice Guidelines for Immunization, Timing and Spacing of Immunobiologics, Updated February* 10, 2023, disponibile online https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html

[5] *Orenstein, Walter; Offit, Paul A.; Edwards, Kathryn M.; Plotkin, Stanley A.. Plotkin's Vaccines, 8th Edition - December 21, 2022, Chapter 4 "Correlates of Protection" Elsevier Health Sciences, ISBN: 978-0-32379058-1*

[6] Marquis SR, Logue JK, Chu HY, et al. *Seroprevalence of Measles and Mumps Antibodies Among Individuals With Cancer. JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2118508. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18508

db9a1c77

Epatite B

La misurazione della risposta immunitaria umorale (livelli di Ab contro l'Ag [anti-HBs] di superficie dell'HBV) è attualmente il correlato di protezione più comunemente impiegato per attestare la protezione dall'infezione da HBV. È generalmente accettato che livelli di anti-HBs ≥10 UI/l siano considerati protettivi contro l'infezione. Nella popolazione vaccinata, fino al 10% degli individui raggiunge livelli di anti-HBs <10 UI/l, nonostante la vaccinazione completa (definiti "non responder").

Epatite A

I test sierologici per valutare l'immunità all'epatite A prima della vaccinazione non sono raccomandati di routine. La vaccinazione non dovrebbe essere posticipata se non è possibile ottenere la storia vaccinale del soggetto o non è stato precedentemente eseguito un test sierologico per ricercare gli anticorpi specifici contro l'epatite A.

db9a1c77

GUIDA ALLA LETTURA DEL DOCUMENTO

Nelle seguenti schede sono riportate sinteticamente le informazioni relative a:

- rischi infettivi per la condizione di rischio
- il razionale per la raccomandazione vaccinale
- i principali riferimenti di letteratura.

Per ogni condizione è riportata una tabella di proposta di calendario vaccinale che contiene le seguenti colonne.

- **VACCINO**

Tipologia di vaccinazioni raccomandate al fine di garantire un'adeguata protezione al soggetto per la condizione di rischio considerata. Il calendario vaccinale considera le vaccinazioni raccomandate per la condizione di rischio specifica e quelle consigliate per la popolazione generale. Non sono riportate nella proposta vaccinale valutazioni inerenti la medicina dei viaggi o rischio professionale specifico.

- **SIGLA**

COV19	Vaccino contro COVID-19
DTaP/dTaP	Vaccino contro difterite, tetano e pertosse acellulare
HepB	Vaccino pediatrico contro l'epatite B
HepA	Vaccino pediatrico contro l'epatite A
Hib	Vaccino contro *Haemophilus influenzae* di tipo b
HPV	Vaccino contro papilloma virus umano
FLU	Vaccino contro influenza
IPV	Vaccino inattivato contro il poliovirus
MenACWY	Vaccino tetravalente contro i sierotipi di meningococco ACWY
MenB	Vaccino contro meningococco B
MMR (o MPR)	Vaccino contro morbillo, parotite e rosolia
MPX	Vaccino contro il vaiolo delle scimmie
PCV	Vaccino coniugato contro pneumococco
PPSV	Vaccino polisaccaridico contro il pneumococco 23-valente
RZV	Vaccino ricombinante contro l'herpes zoster
V (o VZV)	Vaccino contro la varicella

- **TIMING e ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE**

Nel timing è indicata la sequenza delle vaccinazioni che possono essere proposte e programmate. Il ciclo inizia da un tempo zero (T0) che varia in funzione della condizione. La proposta non sempre rispecchia l'intervallo minimo consentito dal ciclo vaccinale in considerazione di una calendarizzazione che tiene conto delle possibili co-somministrazioni ottimizzando il numero di accessi. Il timing è presentato in mesi, salvo diversa specifica indicata (es. aa - anni).

- **INTERVALLO MINIMO CICLO**

Per le vaccinazioni che prevedono un ciclo a più dosi è riportata un'indicazione sull'intervallo minimo previsto da scheda tecnica tra le dosi, indicando l'intervallo temporale rispetto alla dose precedente. E' opportuno fare sempre riferimento alle schede tecniche anche per la valutazione di eventuali cicli accelerati che possono essere indicati in specifiche situazioni.

- **NOTE**

Nelle note sono riportate specifiche raccomandazioni integrative per alcune vaccinazioni.

VACCINO	SIGLA	TIMING						INTERVALLO MINIMO CICLO
		0	1	2	3	5	5aa	
Vaccino 1[1]	Vac1	**#1**		**#2**				0-2
Vaccino 2	Vac2		**#1**				**#R**	-
Vaccino X	VacX					**#1**		-

[1] Nota che descrive le specifiche per il vaccino indicato.
#1, #2, #3: n° di dose del ciclo; #R: dose di richiamo

db9a1c77

ASPLENIA ANATOMICA O FUNZIONALE

RISCHI INFETTIVI

Il rischio d'infezione è maggiore nei primi 2-3 anni dopo l'insorgenza dell'asplenia o dopo la splenectomia: il 30% delle infezioni si manifesta durante il primo anno e il 50% nei primi due anni. Il rischio resta tuttavia aumentato per il resto della vita rispetto alla popolazione generale. La letalità di un quadro di setticemia post-splenectomia è circa del 50%. Il rischio infettivo e la letalità variano comunque in relazione all'età e alla malattia di base che ha portato all'asplenia.

La condizione di iposplenia e, soprattutto, quella di asplenia espongono a rischio aumentato di infezioni, anche gravi e con decorso molto rapido. Si stima che il tasso di incidenza di infezione nei pazienti che hanno avuto una splenectomia sia dello 0,18-0,42% per anno, con un *lifetime risk* del 5%. Il rischio di infezioni gravi negli asplenici è circa 50 volte maggiore di quello in persone con funzionalità splenica conservata.

Il rischio relativo è minore nelle splenectomie traumatiche o consecutive a una porpora trombocitopenica idiopatica e 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), le malattie linfoproliferative nei 6 – 12 mesi che seguono un trapianto di cellule staminali, la malattia del trapianto contro l'ospite cronica (graft-versus-host disease o GVHD) e la malattia celiaca complicata o associata ad altre malattie autoimmuni. La letalità è più alta nel bambino che nell'adulto.

Il rischio più grave è quello di infezioni invasive e di sepsi. Il termine OPSI (*Overwhelming postsplenectomy infection*) è usato per definire sepsi fulminanti, meningite o polmonite dovute soprattutto a germi capsulati quali *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* e *H.influenzae tipo b* (Hib) in soggetti asplenici o iposplenici. *S.pneumoniae* è il microrganismo più frequente (50-90%), senza un sierotipo predominante, seguito da Hib e *N.meningitidis*. La mortalità è circa il 50% e la maggior parte dei decessi avviene entro le prime 24 ore.

RAZIONALE

Il rischio d'infezione potenzialmente letale in caso di asplenia anatomica o funzionale è correlato al grado di compromissione della funzione splenica. Dopo una splenectomia, la malattia di base (es. emoglobinopatia o neoplasia ematologica) o il suo trattamento (in particolare chemioterapia e corticoterapia) contribuiscono in modo rilevante al rischio infettivo.

La maggiore suscettibilità alle infezioni in caso di asplenia è riconducibile al ruolo della milza nella difesa contro le infezioni, nella filtrazione e nella fagocitosi dei batteri presenti nel torrente circolatorio, come pure nella produzione di anticorpi opsonizzanti ed elementi della via alternativa del complemento. Queste funzioni possono essere solo parzialmente compensate da altri organi del sistema reticolo endoteliale e questa è la ragione per la quale la maggiore suscettibilità alle infezioni perdura tutta la vita dopo una splenectomia o una patologia associata a un' asplenia funzionale (p.es. dopo irradiazione della milza). Per gli stessi meccanismi la funzione splenica sembra essere conservata dopo una splenectomia subtotale. L'asplenia (anatomica o funzionale) determina un maggior rischio di malattia invasiva da batteri capsulati, principalmente come conseguenza della mancata rimozione dal circolo ematico dei batteri, di un'alterazione nei meccanismi di processazione e presentazione dell'antigene da parte delle cellule presentanti l'antigene, di un deficit di produzione di anticorpi diretti contro i componenti polisaccaridici della capsula batterica e infine della ridotta attività del complemento.

PRINCIPALI RIFERIMENTI

- CDC, *Asplenia and Adult Vaccination*, http://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/asplenia.html
- *Stanford Health Care Vaccination Subcommitee, Functional or Anatomical Asplenia Vaccine Guide*, https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/clinicalpathways/SHC-Vaccination-Asplenia.pdf
- Newland, A., Provan, D., & Myint, S. (2005). *Preventing severe infection after splenectomy: Patients should know the risks, be immunised, and take prophylactic antibiotics. BMJ : British Medical Journal*, *331*(7514), 417-418. https://doi.org/10.1136/bmj.331.7514.417
- *Immunization Action Coalition Express, Issue 1194*: July 15, 2015, https://www.immunize.org/express/issue1194.asp
- Konradsen, H. B., et al. "*Antibody levels against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status." Epidemiology and infection* 119.02 (1997): 167-174.
- Shatz, David V., et al. "I*mmune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy." Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 44.5 (1998): 760-766.
- Rubin LG, Schaffner W. *Clinical practice. Care of the asplenic patient. N Engl J Med. 2014;371(4):349-356.*
- *Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet.* 2011;378(9785):86-97.
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1

db9a1c77

ASPLENIA ANATOMICA O FUNZIONALE

TIMING VACCINALE
Il calendario dovrebbe iniziare almeno 14 giorni prima della splenectomia, se possibile. Se non è possibile dovrebbe essere iniziato 14 giorni dopo la splenectomia o comunque prima della dimissione.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (in mesi dalla splenectomia)						INTERVALLO MINIMO CICLO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	1	2	3	4	5aa	
Pneumococco coniugato[2]	PCV	**#1**						-
Pneumococco polisacc.[2]	PPSV			**#1**			**#R**	-
Haemophilus Influenzae B[3]	Hib	**#1**						-
Meningococco ACWY[4]	MenACWY	**#1**		**#2**			**#R**	0-2
Meningococco B[5]	MenB	**#1**	**#2**			**#3**	**#R**	Nota 5
Morbillo, Parotite, Rosolia[6]	MMR		**#1**	**#2**				0-1
Varicella[6]	V		**#1**	**#2**				0-1
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare il ciclo di base e richiamo ogni 10 anni						
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale						
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti						

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità per la situazione di rischio specifico.*
[2] *Ciclo applicabile nei soggetti senza pregresse vaccinazioni anti-pneumococciche. Intervallo minimo fra PCV e PPSV: 8 settimane. Dopo il richiamo con PPSV al 5° anno, il soggetto va rivalutato per ulteriori richiami (da valutarsi anche in base agli aggiornamenti del calendario vigente per la chiamata attiva per coorte).*
[3] *Indicato anche nei soggetti che hanno già ricevuto una pregressa vaccinazione anti-Hib (ad esempio le vaccinazioni pediatriche).*
[4] *Indicato un richiamo ogni 5 anni dopo la 2° dose fino ai 50 anni, successivamente richiamo ogni 10 o prima su valutazione del medico vaccinatore.*
[5] *In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-1 mesi (MenB-4C) o 3 dosi a 0-1-4 mesi (come indicato in tabella). Valutare la possibilità di un richiamo dopo 3-5 anni se persiste una condizione di rischio.*
[6] *Vaccinazioni raccomandate di routine in soggetti che non siano immunodepressi e che non siano già stati vaccinati o non abbiano già contratto l'infezione naturale. Somministrabili in unica formulazione MMRV o nella stessa seduta in 2 siti di iniezione diversi come MMR+V.*

db9a1c77

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT)

RISCHI INFETTIVI

Nel trapianto di cellule staminali, il maggior rischio di complicanze infettive avviene durante il periodo della ricostruzione immune con le cellule del donatore, dopo i trattamenti immunosoppressivi.
I riceventi infatti partono da uno stato di profonda immunodeficienza umorale e cellulare, ricostruendo nel tempo (6-24 mesi) uno stato immunitario capace di risposte funzionali sia dei linfociti B, che dei linfociti T.
Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) può essere autologo (trapianto di cellule dello stesso paziente dopo trattamento) o allogenico (trapianto di cellule da donatore sano).
Nel **trapianto allogenico** quattro componenti contribuiscono allo stato di immunodeficit nel trapiantato: l'attività immunosoppressiva indotta dalla malattia primaria e il trattamento impiegato per la stessa, la chemioterapia e radioterapia impiegate per la preparazione al trapianto (condizionamento), la compatibilità immunologica tra donatore e ricevente (possibilità di graft versus host disease, GVHD) e la terapia immunosoppressiva somministrata dopo il trapianto.
Nel **trapianto autologo** di cellule staminali ematopoietiche, la malattia di base e le alte dosi di chemioterapia e radioterapia somministrate pre trapianto contribuiscono allo stato di immunosoppressione e possono determinare la perdita dell'immunità precedentemente acquisita, se il soggetto non viene adeguatamente ri-vaccinato.
Nonostante il trapianto autologo favorisca una ricostituzione immunitaria più rapida e senza rischio di Graft Versus Host Disease (GVHD), le differenze nell'immunità post trapianto non sono sufficienti a giustificare l'utilizzo di diverse schedule vaccinali nelle due tipologie di trapianto.

RAZIONALE

Prima del trapianto è importante valutare lo stato di immunizzazione del donatore, al fine di conferire al ricevente una protezione temporanea nei primi mesi post procedura, considerando la somministrazione di dosi booster di vaccino, in particolar modo per lo pneumococco, Haemophilus influenzae B, dTap e COVID-19. I vaccini inattivati vanno somministrati almeno 2 settimane prima della procedura di raccolta delle cellule staminali e i vaccini vivi attenuati non vanno somministrati nel mese che precede la procedura.
Bisogna comunque ricordare che sebbene l'immunità nei confronti degli agenti infettivi venga trasmessa dal donatore e possa essere presente nel trapiantato subito dopo la procedura, questa è di durata limitata e un numero crescente di soggetti diventa suscettibile alle infezioni con il tempo, anche a seguito delle terapie immunosoppressive attuate.
Lo scopo della strategia di immunizzazione per i riceventi del trapianto di midollo deve essere quello di mantenere o aumentare la concentrazione di anticorpi per raggiungere titoli, considerati protettivi, per i vaccini raccomandati per la popolazione. Il 50% dei soggetti protetti per il tetano prima del trapianto risulta essere sieronegativo ad un anno dalla procedura e ugualmente, nei riceventi di trapianto allogenico, la perdita degli anticorpi per polio, morbillo, parotite e rosolia a 2-3 anni da trapianto è del 33, 14, 49, 58%.

PRINCIPALI RIFERIMENTI

- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 *IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;58(3):e44-100.
- Carpenter PA, Englund JA. *How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. Blood. 2016;127(23):2824-2832*
- *Majeed A, Harris Z, et al.. Revisiting Role of Vaccinations in Donors, Transplant Recipients, Immunocompromised Hosts, Travelers, and Household Contacts of Stem Cell Transplant Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Feb*;26(2):e38-e50. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.030. Epub 2019 Nov 1.
- Haynes AS, Curtis DJ et al. An *Immune Recovery-Based Revaccination Protocol for Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Revaccination Outcomes Following Pediatric HSCT. Transplant Cell Ther. 2021 Apr*;27(4):317-326. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.017. Epub 2021 Jan 28.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports.* 2017;66(2):1-20.
- *National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Versions 1.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2017*; 1.2018:https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Accessed 02/17/18.
- Kim DK, Riley LE, Hunter P. *Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States*, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(5):158-160
- Bastidas A, de la Serna J 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):123–133. doi:10.1001/jama.2019.9053
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1

db9a1c77

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT)

TIMING VACCINALE

La maggioranza dei trapiantati sviluppa una risposta anticorpale rilevabile a partire da 6 mesi dopo il trapianto e la stessa continua ad aumentare nei successivi 12-24 mesi. In ogni caso, non tutti i soggetti hanno le stesse tempistiche di recupero (una conta di cellule CD4+ superiore a 200/µL. può essere considerata come indicatore per una migliore risposta vaccinale) e GVHD, come pure i trattamenti immunosoppressivi, potrebbero prolungare lo stato di immunosoppressione. I soggetti che vengono trattati ad esempio con farmaci che agiscono riducendo la risposta cellulare T o B (es. Rituximab), dovrebbero posticipare i vaccini inattivati di almeno 6 mesi dall'ultimo trattamento, al fine di ottenere una risposta valida alla vaccinazione. Allo stesso modo le vaccinazioni in soggetti con GVHD severa in terapia immunosoppressiva dovrebbero essere posticipate.

Pazienti che abbiano iniziato il calendario post-HSTC ma che non riescano a concluderlo per terapie cellulari CAR-T necessitano inoltre di iniziare nuovamente il calendario a 6 mesi di distanza da CAR-T.

Prima della vaccinazione con vaccini vivi attenuati, infine, è importante verificare lo stato immunitario del soggetto, escludendo rimanifestazioni della condizione primaria che ha comportato il trapianto, verificando possibili fenomeni di rigetto ed escludendo la possibilità che eventuali terapie immunosoppressive di mantenimento possano costituire un rischio all'utilizzo di vaccini vivi attenuati.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

	SIGLA	TIMING[1] (in mesi a partire dalla data del trapianto)											INTERVALLO MINIMO CICLO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		6	7	8	9	11	12	13	14	18	24	25	
Pneumococco coniugato[2]	PCV	**#1**	**#2**	**#3**									0-1-1
Pneumococco polisac.[2]	PPSV								**#1**				-
Haemophilus Infl. B[3]	Hib	**#1**	**#2**	**#3**									0-1-1
Meningococco ACWY	MenACWY				**#1**	**#2**							0-2
Meningococco B	MenB				**#1**	**#2**			**#3**				Nota 4
Epatite B[5]	HepB		**#1**	**#2**					**#3**				0-1-4
Morbillo, Parotite, Rosolia[6]	MMR	**Controindicato**									**#1**	**#2**	0-1
Varicella[6]	V	**Controindicato**									**#1**	**#2**	0-1
Herpes Zoster subunità[7]	RZV	**#1**			**#2**								0-1
Difterite, Tetano, Pertosse	dTap						**#1**	**#2**		**#3**			0-1-5
Poliomielite	IPV						**#1**	**#2**		**#3**			0-1-5
Papillomavirus[8]	HPV						**#1**	**#2**		**#3**			0-1-3
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale											
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti											

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità rispetto alla situazione di rischio specifico.*

[2] *In assenza di GVHD, ipogammaglobulinemia o linfopenia significativa la vaccinazione può essere iniziata a partire dai 6 mesi dopo il trapianto. PCV può essere somministrato già 3 mesi dopo il trapianto in accordo con il medico trapiantologo. In presenza di GVHD non somministrare PPSV ma effettuare una 4° dose di PCV.*

[3] *Considerando l'esordio precoce della maggior parte delle infezioni da HiB post trapianto e che i pazienti possono rispondere precocemente, è possibile, su indicazione dello specialista che ha in cura il caso, iniziare la vaccinazione a partire dai 3 mesi dopo il trapianto. Data la diffusa vaccinazione HiB nei bambini, le infezioni da H influenzae non tipizzabili risultano comunque attualmente predominanti*

[4] *In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi (come indicato in tabella), oppure 2 dosi a 0-1 mesi.*

[5] *Dopo 2 mesi dal completamento del ciclo, verificare anti-HBs; se < 10 mUI/mL effettuare 1 dose di richiamo; se persiste titolo non protettivo completare la serie con 4° e 5° dose. Se, al termine del secondo ciclo vaccinale il soggetto risulta ancora non responder, la persona deve essere considerata suscettibile e ulteriori dosi non sono raccomandate.*

[6] *Iniziare se sono passati almeno 2 anni dal trapianto, almeno un anno dal termine della terapia immunosoppressiva, almeno 8 mesi dall'ultima dose di IVIG e in assenza di GVHD attiva.* ***Valutare con attenzione con lo specialista lo stato di immunocompromissione del soggetto e la remissione di malattia prima di procedere alla vaccinazione.***

[7] *La vaccinazione può essere proposta a partire da 6 mesi dopo il trapianto. A 5 mesi dal trapianto valutare le IgG per varicella, se positive considerare la somministrazione del vaccino ricombinante (RZV). RZV può essere somministrato anche nei soggetti che hanno ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato (LZV). RZV non è approvato per prevenire la varicella.*

[8] *Valutare in base all'età, al rischio di esposizione e alle raccomandazioni vigenti per l'offerta gratuita.*

db9a1c77

TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO

RISCHI INFETTIVI

I pazienti trapiantati vanno incontro ad una condizione di immunosoppressione permanente per prevenire il rigetto del trapianto, che si traduce in una diminuzione dell'immunità mediata dai linfociti B e T. Prima del trapianto, la maggior parte dei pazienti ha ancora risposte immunitarie adeguate, ma un sottogruppo ha una risposta immunitaria ridotta a causa dell'effetto della sottostante disfunzione d'organo o della relativa terapia. Dovrebbe comunque essere compiuto ogni sforzo per completare l'immunizzazione pre-trapianto per tutti i candidati e dovrebbe in particolare essere prestata maggiore attenzione ai pazienti con malattie croniche che, in quanto tali, sono già a maggior rischio di contrarre malattie infettive pre-trapianto: nonostante una risposta immunitaria subottimale, le loro risposte al vaccino potrebbero risultare migliori rispetto al periodo post-trapianto. Durante la valutazione pre-trapianto, lo stato di immunizzazione del paziente deve essere documentato e valutato.

I test di valutazione sierologica dello stato di protezione immunitaria del soggetto devono essere effettuati ad almeno 4 settimane dopo l'eventuale ricezione di prodotti ematici (trasfusioni, emocomponenti, emoderivati, immunoglobuline), in considerazione della possibile alterazione del risultato del test.

Inoltre, per proteggere i pazienti immunocompromessi, i contatti conviventi immunocompetenti dovrebbero ricevere tutte le vaccinazioni appropriate per l'età, più la vaccinazione antinfluenzale annuale ed i vaccini vivi attenuati vaccini MMR e V.

RAZIONALE

L'importanza di una corretta protezione vaccinale del paziente trapiantato appare ancora più evidente se si considera che la sopravvivenza post trapianto di organo solido è migliorata enormemente negli ultimi decenni e che gran parte del successo è da attribuirsi ai progressi nell'immunosoppressione. Molte delle strategie immunosoppressive più innovative si basano su regimi privi di steroidi e sono stati introdotti nuovi agenti per le fasi di induzione, mantenimento e nel trattamento del rigetto acuto. Gli inibitori di mTOR hanno minore nefrotossicità rispetto agli inibitori della calcineurina, mentre agenti più recenti come il rituximab hanno portato a una diminuzione dell'incidenza di reazioni di rigetto acuto dovuto alla presenza di anticorpi specifici del donatore. I pazienti in trattamento con Eculizumab sono esposti ad un aumentato rischio di meningite meningococcica, perciò dovrebbero ricevere appropriata profilassi antibiotica contestualmente alla terapia con suddetto farmaco e sono fortemente raccomandate le vaccinazioni contro meningococco B e ACWY per ridurre il rischio di malattia invasiva grave.

RIFERIMENTI

- *Stanford Healthcare Vaccination Subcommittee, Issue Date: 7/2018 - Guidelines for Vaccination of Adult Solid Organ Transplant Candidates and Recipients*
- https://immunisationhandbook.health.gov.au/resources/tables/table-recommended-vaccines-for-people-before-and-after-a-solid-organ-transplant
- *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#a21
- *Government of Alberta, Immunization for Adult Solid Organ Transplant Candidates and Recipients* https://open.alberta.ca/dataset/aip/resource/8f7f9960-2647-47af-868c-4394a24fd691/download/AIP-Adult-SOT.pdf
- Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. *Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. Clin Microbiol Rev. 2003 Jul;*16(3):357-64.
- *Guidelines for Hepatitis B & Solid Organ Transplantation, British Transplantation Society Guidelines, March 2018 First Edition*
- *Kim YJ, Kim SI. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidences and future perspectives. Clin Exp Vaccine Res. 2016 Jul;5(2):125-31.*
- Danziger-Isakov L, Kumar D; AST ID *Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13563. doi: 10.1111/ctr.13563. Epub 2019 Jun 5. Erratum in: Clin Transplant. 2020 Mar;34(3):e13806. PMID: 31002409.
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1
- Hurst F.P., Lee J.J., Jindal R.M., Agodoa L.Y., Abbott K.C., *Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1192–1197.

db9a1c77

TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO

TIMING VACCINALE

Il timing e la tempistica di immunizzazione nei riceventi di trapianto di organo solido (SOT) derivano da tre fattori, ognuno dei quali causa la soppressione del sistema immunitario: l'attività immunosoppressiva della malattia di base (es. insufficienza renale cronica), il rigetto dell'organo trapiantato e la terapia immunosoppressiva somministrata dopo il trapianto.

Si raccomanda pertanto di porre particolare attenzione alla vaccinazione preferenziale dei candidati in attesa di trapianto, poiché è più probabile che il paziente risponda al vaccino prima del trapianto piuttosto che dopo l'intervento.

Il momento ottimale per iniziare il calendario vaccinale previsto dopo l'intervento non è ben definito, ma la terapia immunosoppressiva è spesso più intensa durante i primi due mesi, con possibilità di avere una minore risposta immunitaria alla vaccinazione.

I vaccini inattivati, a subunità o tossoide dovrebbero idealmente essere somministrati almeno 2 settimane prima dell'immunosoppressione e/o del trapianto per ottenere la massima immunogenicità, o, ove ciò non sia possibile, a partire dai 4/6 mesi post-trapianto (sebbene in contesti di alto rischio si possa considerare di anticipare già a 2 mesi post-trapianto). L'avvio del percorso vaccinale deve considerare sempre la valutazione del caso specifico da parte del Medico vaccinatore, in accordo con lo specialista di riferimento. Le vaccinazioni vanno rinviate durante i periodi di immunosoppressione profonda o nei casi di sospetto di rigetto del trapianto.

L'immunizzazione con vaccini vivi non è raccomandata dopo SOT a causa del rischio di possibili complicanze associate al vaccino. Tuttavia questa valutazione può essere effettuata in particolari situazioni di rischio epidemico e di diminuzione dei livelli di immunizzazione nella popolazione generale (aree ad elevato rischio di trasmissione in presenza di casi). Pertanto, se possibile, le vaccinazioni dovrebbero essere eseguite prima del SOT. In un ampio studio di coorte, il 14% dei candidati SOT era sieronegativo ad almeno uno dei virus del morbillo, della parotite, della rosolia o della varicella, sottolineando la necessità di prendere in considerazione la vaccinazione prima del SOT. Il rischio di malattia associata al vaccino derivante dalla somministrazione pre-trapianto di vaccini vivi non è stato definito ma è probabile che dipenda dalla tempistica di somministrazione, con rischi inferiori se l'intervallo tra la vaccinazione e il trapianto è più lungo. Una valutazione di esperti ha inoltre concluso come i vaccini vivi possano, dopo una attenta valutazione rischio-beneficio, essere presi in considerazione nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di organo solido più di un anno dopo il trapianto di fegato o rene, più di 2 mesi dopo un episodio di rigetto e a patto che il soggetto soddisfi criteri specifici di immunosoppressione di "basso livello".

I riceventi di trapianto di organo solido, in maniera simile ad altri pazienti immunocompromessi, sono ad alto rischio per COVID-19 severo, con un aumento significativo della mortalità. Risulta pertanto fondamentale procedere a immunizzazione primaria o a dose di richiamo per i soggetti che abbiano completato il ciclo primario.

Per quanto riguarda l'influenza inoltre, questa è associata a un aumentato rischio di rigetto e decesso, in particolare nel primo anno post trapianto. La vaccinazione antinfluenzale risulta particolarmente importante in questi soggetti: un ampio studio di coorte su oltre 50.000 riceventi di trapianto renale ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di rigetto d'organo e morte nei pazienti vaccinati, in particolar modo nel primo anno dopo il trapianto.

db9a1c77

TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (in relazione alla data del trapianto)							INTERVALLO MINIMO CICLO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		PRE TRAP.	POST TRAPIANTO (in mesi o anni)						
			4	6	7	8	12	6aa	
Pneumococco coniugato [2]	PCV	**#1**		**#1**					-
Pneumococco polisacc.[2]	PPSV	**#1**				**#1**		**#2**	-
Haemophilus Infl. B	Hib	**#1**							-
Meningococco ACWY[3]	MenACWY	**#1**	**#R**						
Meningococco B[3]	MenB	**#1-2**	**#R**						-
Epatite A[4]	HepA	**-**		**#1**			**#2**		0-6
Epatite B[5]	HepB	**#1-2-3-4**		**#1**	**#2**		**#3**		0-1-5
Papillomavirus[6]	HPV				**#1**	**#2**	**#3**		0-1-3
Morbillo, Parotite, Rosolia[7]	MMR	**#1-2**	**Controindicato**						0-1
Varicella[7]	V	**#1-2**	**Controindicato**						0-1
Herpes Zoster subunità[8]	RZV	**#1-2**	**#1**		**#2**				0-2
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni							
Influenza[9]	FLU	Vaccinazione annuale							
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti							

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico. Nei pazienti con rigetto acuto è importante procedere ad una valutazione congiunta con lo specialista che ha in carico il caso prima di procedere alla vaccinazione.*

[2] *Al fine di massimizzare la protezione è preferibile eseguire la vaccinazione prima del trapianto. Qualora non eseguita, seguire lo schema indicato per il post-trapianto. La vaccinazione anti-pneumococcica può essere cominciata prima o dopo il trapianto. Intervallo minimo fra PCV e PPSV: 8 settimane.*

[3] *Deve essere valutata l'opportunità di vaccinazione prima del trapianto con il medico specialista che ha in carico il caso (considerando la tempistica prevista per il trapianto, le terapie in atto e le caratteristiche anamnestiche del soggetto). Indipendentemente dal completamento del ciclo vaccinale nel pre-trapianto è previsto un singolo richiamo per le vaccinazioni contro il meningococco nel post trapianto. Nei soggetti non vaccinati in pre-trapianto contro il Meningococco B, in funzione del tipo di vaccino utilizzato sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi (come indicato in tabella), oppure 2 dosi a 0-1 mesi.*

[4] *Per soggetti che presentano condizioni di rischio specifiche: trapiantati di fegato, rischi lavorativi o comportamentali. E' preferibile eseguire la vaccinazione prima del trapianto. Qualora non eseguita, seguire lo schema indicato per il post-trapianto.*

[5] *Raccomandata nei soggetti sieronegativi, precocemente prima dell'insufficienza d'organo in stadio terminale e del trapianto. Per chi viene sottoposto a vaccinazione prima del trapianto valutare la schedula accelerata (0-1-2 mesi e dose di richiamo a 12 mesi). Dopo 2 mesi dal completamento del ciclo, verificare anti-HBs; se < 10 mIU/mL effettuare 1 dose di richiamo; se persiste titolo non protettivo completare la serie con 4° e 5° dose. Se, al termine del secondo ciclo vaccinale il soggetto risulta ancora non responder, la persona deve essere considerata suscettibile e ulteriori dosi non sono raccomandate.*

[6] *Ai soggetti di età inferiore ai 26 anni che non avessero iniziato o completato il ciclo vaccinale. Per i cicli vaccinali incompleti è sufficiente concludere il ciclo vaccinale previsto all'età di somministrazione della prima dose o, in particolari condizioni di immunosoppressione farmacologica, prevedere un'ulteriore dose booster (nel caso di ciclo vaccinale a 2 dosi).*

[7] *MMR e V sono vaccinazioni raccomandate di routine in soggetti che non siano immunodepressi o che non abbiano in previsione terapie immunosoppressive nelle successive 4 settimane e che non siano già stati vaccinati o non abbiano già contratto l'infezione naturale. Somministrabili in unica formulazione MMRV o nella stessa seduta in 2 siti di iniezione diversi come MMR+V. Per i soggetti immuni per varicella si procede direttamente alla vaccinazione anti Herpes Zoster. In caso di somministrazione del solo vaccino MMR ed esclusione della componente anti-varicella, è possibile la co-somministrazione con vaccino RZV. Viceversa, in caso di somministrazione di MMRV o MMR+V, la tempistica di somministrazione di RZV va valutata sulla base della situazione di rischio dopo almeno 8 settimane dopo la conclusione del ciclo di vaccinazione anti-varicella. La vaccinazione con vaccini vivi-attenuati deve essere eseguita almeno 4 settimane prima del trapianto.* ***Valutare con attenzione con lo specialista lo stato di immunocompromissione del soggetto e la remissione di malattia prima di procedere alla vaccinazione.***

[8] *Somministrare a soggetti con anamnesi positiva per pregressa malattia naturale, preferibilmente entro 3 mesi prima del trapianto al fine di migliorare la protezione per il post trapianto. Qualora la vaccinazione non fosse stata eseguita nel pre trapianto, seguire lo schema vaccinale indicato dal post trapianto. Il vaccino ricombinante (RZV) può essere somministrato anche nei soggetti che hanno ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato (LZV).*

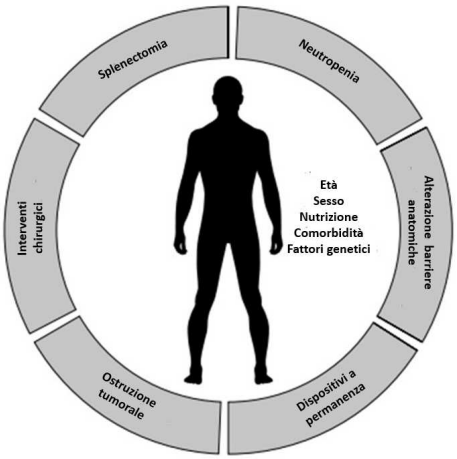
[9] *Somministrabile già da 1 mese dopo il trapianto in contesti di elevata circolazione del virus influenzale.*

db9a1c77

NEOPLASIE SOLIDE

RISCHI INFETTIVI

Diversi fattori aumentano il rischio di infezione nei soggetti con neoplasie solide. Questi includono l'alterazione delle barriere anatomiche naturali (ad esempio le superfici cutanee e mucose), l'ostruzione causata dalla neoplasia in una via anatomica, fattori correlati al trattamento in atto (chemioterapia immunoterapia, ormonoterapia, radioterapia), necessità di eseguire procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive, utilizzo di dispositivi medici a permanenza come cateteri, stent e protesi.



Il processo neoplastico può inoltre alterare alcune funzioni e meccanismi fisiologici, comportando un aumentato rischio di infezione. I pazienti con tumori del SNC, ad esempio, sviluppano spesso una perdita parziale del riflesso faringeo, con aspirazione delle secrezioni orofaringee e polmoniti ab-ingestis. Anche i trattamenti radioterapici utilizzati per il trattamento della neoplasia possono danneggiare la funzione ciliare, con conseguente maggiore rischio di aspirazione di secrezioni e polmonite.

I trattamenti sistemici utilizzati infine, sebbene siano sempre più mirati (*Targeted therapy,* immunoterapia, etc), possono alterare la funzione immunitaria del soggetto, rendendolo maggiormente suscettibile alle infezioni.

In aggiunta ai fattori esterni, i deficit immunologici causati dall'invecchiamento, la malnutrizione e la cachessia tumorale possono avere un impatto sulla frequenza e sulla gravità delle infezioni.

RAZIONALE

I pazienti affetti da neoplasia solida maligna hanno un deficit del sistema immunitario la cui gravità dipende dall'età del paziente, dal tipo di neoplasia, dalla sua stadiazione e dalla tipologia e intensità del trattamento. Le vaccinazioni dovrebbero essere completate prima dell'inizio della chemioterapia, di altre terapie immunosoppressive, della radioterapia e di un intervento.

I pazienti affetti da neoplasia maligna non devono ricevere vaccini vivi attenuati in caso di malattia poco controllata e in corso di trattamento chemioterapico o immunoterapico. In relazione al tipo di trattamento impiegato è raccomandato attendere almeno 6 mesi, in remissione o in fase stabile di malattia, prima di valutare la somministrazione di vaccini vivi attenuati. È importante inoltre che in questo scenario venga valutata e assicurata in maniera prioritaria l'immunità dei contatti conviventi.

I soggetti affetti da neoplasia solida sono ad aumentato rischio di infezione da Haemophilus influenzae, Pneumococco, meningococco (soprattutto nei casi di asplenia funzionale e deficit del complemento), influenza e alle rimanifestazioni dell'Herpes Zoster (a causa dell'immunosoppressione indotta dalle terapie).

RIFERIMENTI

- Rolston KV. *Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. Infect Dis Ther. 2017* Mar;6(1):69-83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28160269; PMCID: PMC5336421.
- Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. *Practical review of immunizations in adult patients with cancer*. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(11):2606-14. doi: 10.1080/21645515.2015.1062189. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26110220; PMCID: PMC4685676.
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1
- Fendler A et al. *COVID-19 vaccines in patients with cancer: immunogenicity, efficacy and safety*. Nat Rev Clin Oncol 19, 385–401 (2022). https://doi.org/10.1038/s41571-022-00610-8
- Becerril-Gaitan A, Vaca-Cartagena BF, Ferrigno AS, Mesa-Chavez F, Barrientos-Gutiérrez T, Tagliamento M, Lambertini M, Villarreal-Garza C. *Immunogenicity and risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccination in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Cancer. 2022 Jan;160:243-260. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.014. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34794855; PMCID: PMC8548030.
- NHS, *Guidelines for the immunisation of children following treatment with Standard-Dose Chemotherapy, Immunisation Guidelines* Version 2, Review Date March 2018, https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/04/immunisation-schedule-in-children-following-standard-risk-chemotherapy-v2.pdf
- Bersanelli M, Verzoni E, Cortellini A, Giusti R, et al. *Impact of influenza vaccination on survival of patients with advanced cancer receiving immune checkpoint inhibitors (INVIDIa-2): final results of the multicentre, prospective, observational study.EClinicalMedicine.* 2023 Jun 29;61:102044.

db9a1c77

NEOPLASIE SOLIDE

TIMING VACCINALE

Le vaccinazioni dovrebbero essere completate preferibilmente prima dell'inizio dei trattamenti immunosoppressivi. I vaccini inattivati, a subunità o tossoide dovrebbero idealmente essere somministrati almeno 2 settimane prima dei trattamenti immunosoppressivi e/o dell'intervento chirurgico per ottenere la massima immunogenicità, o, ove ciò non sia possibile, a partire dai 3 mesi post-trattamento.

Per i vaccini vivi attenuati, la vaccinazione nel post trattamento deve essere posticipata di almeno 6 mesi dalla sospensione della terapia immunosoppressiva, valutando con attenzione la stabilità e/o la remissione quadro di patologia.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (in relazione alla data del trattamento)						INTERVALLO MINIMO CICLO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		PRE TRATT	POST TRATTAMENTO (in mesi)					
			3	6*	7	8	14	
Pneumococco coniugato[2]	PCV	**#1**		**#1**				-
Pneumococco polisacc.[3]	PPSV	**#1**					**#1**	-
Haemophilus Infl. B[4]	Hib	**#1**		**#1**				-
Meningococco ACWY[5]	MenACWY	**#1**		**#R**				-
Meningococco B	MenB	**#1-2**		**#3**				Nota 6
Morbillo, Parotite, Rosolia[7]	MMR	**#1-2**			**#1**			-
Varicella[7]	V	**#1-2**			**#1**			-
Herpes Zoster subunità[8]	RZV	**#1-2**	**#1**			**#2**		0-1
Epatite B	HepB	Verificare ciclo di base e sierologia						
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo a 6 mesi post trattamento						
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale						
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti						

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.*
[2] *Raccomandata la rivaccinazione post trattamento con terapie che comportino immunocompromissione.*
[3] *Alcuni tipi di trattamento possono comportare ridotta funzione splenica e comportare un deficit del complemento. Al fine di garantire una miglior risposta viene suggerito pertanto di somministrare PPSV23 a partire da 12 mesi dopo il termine delle terapie immunosoppressive.*
[4] *Indipendentemente dalla pregressa vaccinazione per Hib è raccomandata una dose di richiamo a seguito di radioterapia o chemioterapia*
[5] *Si raccomanda di valutare dose di richiamo successivamente ai trattamenti immunosoppressivi. La dose va eseguita anche nei casi di neoplasia cerebrale o neoplasia con compromissione della barriera ematoencefalica (BEE).*
[6] *In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi (come indicato in tabella), oppure 2 dosi a 0-1 mesi.*
[7] *I soggetti che non avevano completato il ciclo vaccinale prima di iniziare la chemioterapia, dovrebbero ricevere due dosi di vaccino al termine del trattamento e in una situazione libera da malattia (remissione) e di idoneità immunitaria, con un intervallo minimo di 4 settimane tra le dosi. Valutare con attenzione con lo specialista lo stato di immunocompromissione del soggetto e la remissione di malattia prima di procedere alla vaccinazione.*
[8] *Somministrare a soggetti con anamnesi positiva per pregressa malattia naturale, preferibilmente entro 3 mesi prima del trattamento immunosoppressivo. Qualora la vaccinazione non fosse stata eseguita, seguire lo schema vaccinale indicato dal post trapianto. Il vaccino ricombinante (RZV) può essere somministrato anche nei soggetti che hanno ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato (LZV).*

db9a1c77

NEOPLASIE EMATOLOGICHE

RISCHI INFETTIVI

Nei pazienti con malattie mieloproliferative/mielodisplastiche, vi è in particolare un aumento del rischio di rimanifestazioni dell'herpes zoster (HZ) e di infezioni opportunistiche. Allo stesso modo i soggetti con Linfomi di Hodgkin e non Hodgkin hanno un aumentato rischio di malattia invasiva pneumococcica, influenza, HZ e riattivazione di HBV. Nel mieloma multiplo è presente un aumentato rischio per tutte le infezioni batteriche, in particolar modo nel primo anno dopo la diagnosi e nei pazienti avviati a trattamento farmacologico/trapianto di cellule staminali.

RAZIONALE

I soggetti affetti da neoplasie ematologiche presentano condizioni di immunosoppressione superiori ai soggetti con neoplasie solide, con deficit del sistema immunitario la cui gravità dipende dall'età del paziente, dal tipo di neoplasia ematologica e dai trattamenti in atto. Il trattamento con farmaci come anticorpi Anti-CD20, inibitori BTK e JAK, modulatori del recettore Sfingosina 1 fosfato, anticorpi Anti-CD52, anticorpi anti-complemento, globuline anti-timociti, comportano una consistente riduzione della risposta immunitaria e un deficit della risposta umorale e cellulo-mediata che possono protrarsi anche per 24 mesi dal termine del trattamento. Il trattamento con inibitori della tirosin-chinasi (TKI) aumenta inoltre il rischio di riattivazione di HBV, con la raccomandazione di valutare la sierologia per prescrivere l'eventuale profilassi antivirale prima di iniziare il trattamento immunochemioterapico. A questo si associa, per alcune condizioni, un quadro di asplenia funzionale legato al coinvolgimento della milza da parte della malattia, con possibile perdita della funzione immunitaria dell'organo.

RIFERIMENTI

- Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L, Bezzio S, Frenos S, De Santis R, Livadiotti S, Marinello S, Zanazzo AG, Caselli D. *Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. Biomed Res Int*. 2014;2014:707691. doi: 10.1155/2014/707691. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24868544; PMCID: PMC4020520.
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1
- Alberta Immunization Policy, *Immunization of Specific Populations (Immunosuppressed and Chronic Health Conditions), Revision* 06/12/2021

db9a1c77

NEOPLASIE EMATOLOGICHE

TIMING VACCINALE

Individui in terapia con farmaci che agiscono riducendo la risposta cellulare T o B (ad esempio il rituximab), dovrebbero posticipare la somministrazione di vaccini inattivati di almeno 6 mesi dall'ultima terapia, al fine di ottenere una risposta valida alla vaccinazione. Tale indicazione può essere estesa ai soggetti in terapia con anticorpi Anti-CD20, inibitori BTK e JAK, modulatori del recettore Sfingosina 1 fosfato, anticorpi Anti-CD52, anticorpi anti-complemento, globuline anti-timociti. Per i trattamenti con Anti-integrine, anticorpi Anti TNF-α, anticorpi Anti IL1-IL4-IL6-IL17-IL 23 o inibitori del checkpoint immunitario, la vaccinazione può essere considerata a partire dai 3 mesi successivi alla sospensione del trattamento.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (mesi dal termine della terapia)							INTERVALLO MINIMO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		6*	7	8	10	12	18	24	
Pneumococco coniugato[2]	PCV	**#1**							-
Pneumococco polisac.[3]	PPSV					**#1**[2]			-
Haemophilus Influenzae B[4]	Hib	**#1**							-
Meningococco ACWY[5]	MenACWY		**#1**						-
Meningococco B	MenB		**#1**	**#2**		**#3**			Nota 6
Papillomavirus[7]	HPV			**#1**	**#2**		**#3**		0-2-4
Morbillo, Parotite, Rosolia[8]	MMR	**Controindicato**						**#1**	-
Varicella[8]	V	**Controindicato**						**#1**	-
Herpes Zoster subunità[9]	RZV	**#1**		**#2**					0-1
Difterite, tetano, pertosse[10]	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni							
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale							
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti							

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.*
[2] *Nel soggetto non vaccinato in precedenza, è indicato l'utilizzo di una singola dose di vaccino.*
[3] *Alcuni tipi di trattamento possono comportare ridotta funzione splenica e comportare un deficit del complemento. Al fine di garantire una miglior risposta viene suggerito pertanto di somministrare PPSV23 a partire da 12 mesi dopo il termine delle terapie immunosoppressive.*
[4] *Indipendentemente dalla pregressa vaccinazione per Hib è raccomandata una dose di richiamo*
[5] *Nelle condizioni di asplenia funzionale e deficit del complemento di medio-lungo termine è prevista una dose di richiamo a 8 settimane dalla prima somministrazione*
[6] *Nel soggetto non vaccinato prima del trattamento, in funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-3 mesi (come indicato in tabella), oppure 2 dosi a 0-1 mesi, più, in tutti i casi, una dose di richiamo da valutarsi sulla base dell'esposizione a rischio continuativo (somministrabile, secondo i dati riportati nelle schede tecniche, indicativamente 4 anni dopo il completamento del ciclo primario). Nel soggetto precedentemente vaccinato è indicata una dose singola di richiamo*
[7] *Ai soggetti che non avessero iniziato o completato il ciclo vaccinale dovrebbero essere somministrate 3 dosi di HPV dopo il completamento della chemioterapia. Per i soggetti che avevano invece completato il ciclo previsto è raccomandata una singola dose booster. Valutare in base all'età, al rischio di esposizione e alle raccomandazioni vigenti per l'offerta gratuita.*
[8] *I soggetti che non avevano completato il ciclo vaccinale prima di iniziare la chemioterapia, dovrebbero ricevere due dosi di vaccino al termine del trattamento e in una situazione libera da malattia (remissione) e di idoneità immunitaria, con un intervallo minimo di 4 settimane tra le dosi.* ***Valutare con attenzione con lo specialista lo stato di immunocompromissione del soggetto e la remissione di malattia prima di procedere alla vaccinazione****.*
[9] *La vaccinazione può essere proposta a partire da 6 mesi dopo il trattamento. Il vaccino ricombinante (RZV) può essere somministrato anche nei soggetti che hanno ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato (LZV). Il vaccino RZV non è approvato per prevenire la varicella.*
[10] *Nel soggetto vaccinato in precedenza è raccomandata una singola dose booster di vaccino e successivi richiami ogni 10 anni come per la popolazione generale. In considerazione del rischio specifico (es. soggetti giovani con possibili viaggi all'estero) e della situazione epidemiologica globale valutare la somministrazione aggiuntiva di IPV*

db9a1c77

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA E SINDROME NEFROSICA

RISCHI INFETTIVI

L'incidenza di infezioni del tratto urinario, polmoniti e setticemie è tre volte superiore nei soggetti con IRC che non hanno ancora iniziato un trattamento dialitico rispetto alla popolazione generale e i soggetti in trattamento dialitico hanno tassi di mortalità per sepsi superiori rispetto alla popolazione generale.
Le vaccinazioni di seguito riportate sono indicate per tutti i pazienti con malattia renale cronica, con una forte raccomandazione per coloro che si trovino in stadio 3 (GFR< 60ml/min) e oltre. Non sono qui considerati i soggetti trapiantati per i quali si rimanda alle raccomandazioni specifiche, in ragione del maggior grado di immunosoppressione.

RAZIONALE

I soggetti affetti da patologia renale cronica sono maggiormente suscettibili alle patologie infettive e relative complicanze, a causa della compromissione della funzionalità del sistema immunitario. Tali soggetti al contempo risultano a maggior rischio di infezioni correlate all'assistenza.
Le infezioni rappresentano una delle più frequenti cause di ospedalizzazione e mortalità nei soggetti end-stage *renal disease* (ESRD), in particolare nei soggetti in emodialisi a causa di complicanze cardiovascolari. Infatti, la disfunzione del sistema immunitario che caratterizza i soggetti con IRC in particolare nelle fasi avanzate di malattia congiuntamente alla ridotta risposta alle vaccinazioni sono responsabili di un'aumentata suscettibilità alle infezioni.
L'insufficienza cronica della funzionalità renale determina disfunzioni sia dell'immunità innata che di quella adattativa. Risulta ridotta infatti sia la funzionalità dei linfociti B che di quelli T CD4+ così come è ridotta la risposta linfociti T mediata agli stimoli antigenici. Inoltre l'alterata funzionalità dei monociti determina un'inadeguata presentazione dell'antigene alle cellule presentanti l'antigene, causando una più debole capacità di stimolare le cellule della memoria e un'inadeguata produzione anticorpale dopo la vaccinazione. Queste disfunzioni sono più rilevanti negli stadi 4 e 5 di malattia. Inoltre questi pazienti presentano anche un'alterata funzione dei neutrofili con una ridotta capacità di fagocitosi e aumentato fenomeno di apoptosi cellulare anche se il loro numero totale resta conservato.
I meccanismi che sottostanno all'alterata funzionalità del sistema immunitario nei soggetti con IRC sono multifattoriali e includono anche una disfunzione endoteliale con presenza di livelli superiori di specifici marker di danno endoteliale. Molti studi hanno analizzato anche i potenziali link tra la disfunzione endoteliale e la funzionalità del sistema immunitario.
In conclusione le tossine uremiche, lo stress ossidativo, la disfunzione endoteliale, l'infiammazione cronica e gli squilibri idroelettrolitici possono contribuire ulteriormente ad alterare le funzionalità del sistema immunitario, aumentando il rischio di infezioni.

PRINCIPALI RIFERIMENTI

- *Guidelines for vaccinating. Kidney Dialysis Patient and Patients with Chronic Kidney Disease. Last reviewed July 2015*, disponibile online https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/dialysis-guide-2012.pdf
- Hettenbaugh, J. et al. *Hepatitis B Vaccination in Advanced Chronic Kidney Disease: A Quality Improvement Project at a Veteran Affairs Chronic Kidney Disease Clinic. Infect. Dis. Rep. 2021*, 13, 1036–1042. https://doi.org/10.3390/idr13040094.
- National Advisory Committee on Immunization (NACI). Last Update May 2022. https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1

db9a1c77

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA E SINDROME NEFROSICA

TIMING VACCINALE

In considerazione del fatto che nelle persone con alterata immunocompetenza la risposta anticorpale primaria è alterata, i vaccini dovrebbero essere somministrati precocemente, possibilmente prima della fase uremica terminale. In considerazione del graduale aumento del rischio i pazienti candidati a trapianto dovrebbero pertanto completare un ciclo vaccinale appropriato prima di essere sottoposti a trapianto.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (mesi)						INTERVALLI MINIMI *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	1	2	3	6	8	
Pneumococco coniugato	PCV	**#1**						-
Pneumococco polisacc.[2]	PPSV					**#1**		-
Meningococco B	MenB		**#1**		**#2**		**#3**	Nota 3
Meningococco ACWY	MenACWY	**#1**						
Epatite B[4]	HepB	**#1**	**#2**	**#3**		**#4**		0-1-1-4
Morbillo, Parotite, Rosolia[5]	MMR		**#1**		**#2**			0-1
Varicella[5]	V		**#1**		**#2**			0-1
Herpes Zoster subunità[6]	RZV	**#1**		**#2**				0-2
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni						
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale						
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti						

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.*
[2] *In base alla valutazione specifica del rischio del paziente, la vaccinazione con PPSV può essere anticpata ad un intervallo minimo di 8 settimane dal vaccino PCV.*
[3] *In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi (come indicato in tabella), oppure 2 dosi a 0-1 mesi.*
[4] *La vaccinazione anti-epatite B va effettuata a tutti i soggetti HbsAg negativi utilizzando vaccini specifici per pre-dialisi e dialisi (utilizzando il vaccino adiuvato o il vaccino ad alto dosaggio 40 mcg). In caso di HBsAb < 10 mIU/mL valutare la situazione specifica per eventuali ulteriori dosi.*
[5] *In occasione dei prelievi periodici a cui tali soggetti sono sottoposti, in considerazione del rischio specifico, valutare test sierologico per morbillo e/o varicella. In caso di soggetto sieronegativo per morbillo e/o varicella, vanno raccomandate le vaccinazioni da completare almeno 2 mesi prima di un eventuale trapianto.* ***Valutare con attenzione con lo specialista lo stato di immunocompromissione del soggetto e la remissione di malattia prima di procedere alla vaccinazione****.*
[6] *Il vaccino ricombinante (RZV) può essere somministrato anche nei soggetti che hanno ricevuto una vaccinazione con vaccino vivo attenuato (LZV). Il vaccino RZV non è approvato per prevenire la varicella.*

db9a1c77

SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA (HIV/AIDS)

RISCHI INFETTIVI

L'infezione da HIV inizia in forma asintomatica. Questa fase si estende fino a tre mesi dopo l'infezione, ovvero fino alla sieroconversione, in cui anticorpi specifici contro HIV possono essere rilevati negli individui dopo la recente esposizione. L'esito dell'infezione e la durata della progressione clinica della malattia possono variare notevolmente, ma spesso trascorrono diversi anni dall'infezione primaria allo sviluppo dei sintomi dell'HIV avanzato, con immunosoppressione e sintomi legati ad infezioni opportunistiche. Durante l'infezione primaria, sebbene gli individui non presentino sintomi, il virus replica nei linfonodi e nel torrente ematico. Lo stadio sintomatico indica la fase tardiva della malattia (AIDS) in cui gli individui sono suscettibili alle infezioni, in particolare anche da patogeni opportunisti. Si ritiene che gli individui infetti sviluppino uno stato di AIDS conclamato quando la viremia è elevata e il conteggio dei linfociti T CD4+ è inferiore a 200/mm^3.

I progressi terapeutici (grazie alla terapia anti-retrovirale ad elevata efficacia, HAART, ed alla terapia anti-retrovirale di combinazione, cART), tuttavia, hanno portato ad un notevole miglioramento della prognosi per le persone HIV positive. La terapia antiretrovirale consente in particolar modo di avere un'importante effetto positivo sui linfociti CD4+, consentendo una migliore risposta alle vaccinazioni.

RAZIONALE

Nei pazienti con infezione da HIV, l'immunogenicità dei vaccini è ridotta quando la replicazione dell'HIV non è controllata dal trattamento antiretrovirale e/o quando la conta dei CD4 è inferiore a 500/mm^3, e ancora di più al di sotto di 200/mm^3 e/o con carica virale HIV >200 copie/ml. Inoltre, la durata della sieroprotezione è inferiore rispetto ai soggetti immunocompetenti con la necessità di provvedere a dosi vaccinali di richiamo.

I vaccini che non comportano una possibile replicazione virale possono essere utilizzati in sicurezza, mentre i vaccini replicanti (anche se attenuati) sono controindicati nelle condizioni di deficit immune. L'immunoricostituzione indotta da ART riduce comunque il rischio di eventi avversi, in molti casi spostando il rapporto rischio-beneficio a favore della vaccinazione anche con vaccino vivo. Generalmente, i vaccini vivi attenuati sono controindicati nei pazienti con AIDS conclamato e/o immunodeficienza grave (conta dei CD4 <200/mm^3).

Si raccomandano due dosi del vaccino MPR per tutti gli individui affetti da HIV di età ≥12 mesi che non presentino immunosoppressione severa (i soggetti di età ≤ 5 anni devono avere percentuali di linfociti T CD4+ ≥ 15% per ≥ 6 mesi, mentre i soggetti di età > 5 anni devono avere percentuali di CD4+ ≥ 15% e un conteggio di CD4+ ≥ 200/mm3 per ≥ 6 mesi) e non abbiano evidenze di immunità verso morbillo, rosolia e parotite. Nei casi in cui sono disponibili solo i conteggi dei linfociti CD4+ o solo le percentuali di linfociti CD4+ per i soggetti di età > 5 anni, la valutazione della grave immunosoppressione può essere basata sui valori dei linfociti CD4+ (conteggio o percentuale) disponibili. Nei casi in cui le percentuali di CD4+ non siano disponibili nei soggetti con età inferiore ai 5 anni, l'assenza di immunosoppressione severa può essere definita con ≥ 6 mesi sopra la soglia di conteggio dei linfociti CD4+ specifici per l'età: conteggio CD4+ >750/mm3 fino a 12 mesi e CD4+ ≥500/mm3 dall'anno al quinto anno di età.

L'immunogenicità, il monitoraggio della risposta al vaccino e i requisiti per ulteriori dosi di richiamo per i pazienti con HIV devono essere considerati attentamente nelle raccomandazioni vaccinali per questa specifica condizione di rischio. Un grado marcato di immunosoppressione attuale o pregresso nelle persone con HIV è spesso associato a risposte non ottimali alle dosi di vaccino standard raccomandate.

PRINCIPALI RIFERIMENTI

- NIH, *Immunizations for Preventable Diseases in Adults and Adolescents with HIV*, https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/immunizations
- *Vaccinations for Adults with HIV Infection*, https://www.immunize.org/catg.d/p4041.pdf
- Geretti AM et al. British HIV A*ssociation Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015*. HIV Med. 2016 Aug;17 Suppl 3:s2-s81. doi: 10.1111/hiv.12424. PMID: 27568789.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Recommended Immunization Schedule for Ages 19 Years or Older, United States*, 2022
- Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P., C*DC, General Best Practice Guidelines for Immunization*
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1

db9a1c77

SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA (HIV/AIDS)

TIMING VACCINALE

Il timing della vaccinazione deve essere attentamente valutato in relazione alla conta dei CD4, alla terapia in corso e alla carica virale. In generale, le risposte all'immunizzazione sono migliori quando il vaccino viene somministrato a persone con conta dei linfociti CD4 più elevati, anche dopo ricostituzione risultante dalla terapia antiretrovirale. È importante, in questa valutazione, considerare i diversi possibili rischi di esposizione in considerazione anche delle altre misure comportamentali e legati alle abitudini di vita, al fine di non ritardare vaccinazioni che possono prevenire i possibili rischi. Si raccomanda infine la vaccinazione contro Haemophilus influenzae di tipo B e Meningococco B per i soggetti con condizione di asplenia funzionale o quadri clinici di aumentato rischio per malattie batteriche invasive.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (mesi o anni)									INTERVALLO MINIMO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	1	2	3	4	6	7	13	5 aa	
Pneumococco coniugato[2]	PCV	**#1**									-
Pneumococco polisacc.[3]	PPSV				**#1**						-
Haemophilus Infl. B	Hib	**#1**									
Meningococco ACWY[4]	MenACWY					**#1**	**#2**			**#R**	0-2
Meningococco B	MenB					**#1**		**#2**	**#3**	**#R**	Nota 5
Papillomavirus[6]	HPV	**#1**		**#2**			**#3**				0-1-3
Epatite B	HepB		**#1**	**#2**				**#3**			0-1-5
Epatite A[7]	HepA		**#1**					**#2**			0-6
Morbillo, Parotite, Rosolia[8]	MMR		**#1**		**#2**						0-1
Varicella[9]	V		**#1**		**#2**						0-1
Herpes Zoster subunità[10]	RZV	**#1**		**#2**							0-1
Vaiolo delle Scimmie[11]	MPX					**#1**	**#2**				0-1
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale									
Difterite, tetano, pertosse[12]	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni									
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti									

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.*
[2] *PCV dovrebbe essere somministrato prima di un calo dei CD4. Per i soggetti che sono già in una fase con una conta dei CD4<200cell//µL, PCV dovrebbe essere somministrato subito senza rimandare ulteriormente.*
[3] *In presenza di CD4<200cell//µL, differire la somministrazione di PPSV fino ad una risalita dei CD4 a seguito della terapia antiretrovirale o almeno fino a quando HIV-RNA non è più rilevabile.*
[4] *Raccomandato un richiamo ogni 5 anni.*
[5] *In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi. Raccomandato un richiamo ogni 5 anni.*
[6] *Il vaccino HPV può essere somministrato indipendentemente dalla conta dei CD4, ART e carica virale. Valutare in base all'età, al rischio di esposizione e alle raccomandazioni vigenti per l'offerta gratuita.*
[7] *Vaccinazione raccomandata a seguito di screening sierologico (assenza di titolo anticorpale IgG protettivo). Se CD4>350cell//µL raccomandare un ciclo a 2 dosi (0-6 mesi). Se CD4<350cell//µL raccomandare un ciclo a tre dosi (0-1-6). Dopo 1-2 mesi dalla vaccinazione verificare il titolo anticorpale: in assenza di risposta anticorpale non sono indicate ulteriori dosi ma è opportuno rafforzare il counselling sul rischio infettivo.*
[8] *Vaccinare per MMR solo in mancanza di immunità documentata (titolo anticorpale IgG protettivo, certificazione di vaccinazione eseguita), seguendo attentamente le precauzioni specifiche per il livello e percentuale di CD4+ del soggetto.*
[9] *Vaccinare per V solo in mancanza di evidenza di immunità (certificazione di vaccinazione eseguita, storia clinica di varicella o HZ, documentata presenza di un titolo IgG protettivo), seguendo attentamente le precauzioni specifiche per il livello e percentuale di CD4+ del soggetto. Non è indicato il vaccino combinato MMRV.*
[10] *Il vaccino RZV può essere somministrato in sicurezza indipendentemente dalla conta dei CD4. Per massimizzare l'efficacia della vaccinazione può essere opportuno rimandare la vaccinazione dopo che il paziente ha iniziato la terapia anti-retrovirale ed è stata raggiunta la soppressione virale e/o in presenza di una conta di CD4>200cell//µL.*
[11] *Indicazioni sulle categorie a rischio fornite da Circolare Ministeriale 35365-05/08/2022. Il vaccino può essere somministrato anche per via intradermica (ID), sulla superficie interna (volare) dell'avambraccio secondo quanto definito da C.M 36865-23/08/2022*
[12] *Il timing per la somministrazione delle vaccinazioni Td/dTap nelle persone con HIV non è influenzato dalla conta dei CD4.*

db9a1c77

CIRROSI EPATICA ED EPATOPATIA CRONICA

PREMESSA

Il fegato è percepito come un organo non immunologico coinvolto principalmente nelle funzioni metaboliche, di accumulo dei nutrienti e nelle funzioni di detossificazione dell'organismo.

In realtà il fegato è anche un tessuto con un'importante funzione immunitaria: situato in una posizione ideale per rilevare gli agenti patogeni che entrano nel corpo attraverso l'intestino, il fegato sembra progettato per rilevare, catturare ed eliminare batteri, virus e macromolecole. Contenendo la più grande raccolta di cellule fagocitiche nel corpo, questo organo è un'importante barriera tra noi e il mondo esterno. È importante sottolineare che, poiché il sangue portale trasporta anche un gran numero di molecole estranee ma innocue (ad esempio, antigeni alimentari), lo stato immunitario predefinito del fegato è antinfiammatorio o immunotollerante; tuttavia, in condizioni appropriate, il fegato è in grado di attivare una risposta immunitaria rapida e robusta.

RAZIONALE

Persone con epatopatia cronica presentano, nel corso della malattia, una progressiva alterazione della risposta immunitaria a più livelli: alterata funzione fagocitaria, deficit dell'opsonizzazione, ridotta funzionalità splenica come conseguenza diretta dell'epatopatia, nonché anomala produzione e distribuzione delle immunoglobuline nei soggetti ascitici. Per tutti questi motivi, gli epatopatici presentano un'aumentata suscettibilità ai patogeni. Nello specifico, essi non sono, in generale, ad aumentato rischio di contrarre epatiti virali, tuttavia, qualora entrino in contatto coi virus dell'epatite A o B sono maggiormente esposti alle forme severe o fulminanti di tali patologie. Parallelamente, è stato dimostrato come siano gli stessi virus epatotropi, nello specifico ad esempio HBV, ad attivare una cascata immunosoppressiva, inducendo l'attivazione di cellule MDSC (cellule soppressorie di derivazione mieloide), T-reg ed NK-reg, che facilita, come in un circolo vizioso, l'instaurarsi di fibrosi, cirrosi ed epatocarcinoma.

PRINCIPALI RIFERIMENTI

- Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. *Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-5):1–38.
- *CDC,Pneumococcal Vaccine Timing for Adults, Adults 19–64 years old with chronic health conditions* https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf
- *Immunization of persons with chronic diseases: Canadian immunization guide*. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-7-immunization-persons-with-chronic-diseases.html#p3c6a2.9
- *Immunize, Vaccinations for Adults with Chronic Liver Disease or Infection*, https://www.immunize.org/catg.d/p4042.pdf

db9a1c77

CIRROSI EPATICA ED EPATOPATIA CRONICA

TIMING VACCINALE

Le vaccinazioni dovrebbero essere somministrate precocemente nel corso della patologia, per assicurare una migliore risposta immunitaria.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (mesi o anni)					INTERVALLO MINIMO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	1	2	6	1 anno	
Pneumococco coniugato	PCV	**#1**					-
Pneumococco polisacc[2]	PPSV					**#1**	-
Epatite B[3]	HepB	**#1**	**#2**		**#3**		0-1-5
Epatite A[4]	HepA	**#1**			**#2**		0-6
Meningococco ACWY[5]	MenACWY	**#1**					-
Meningococco B	MenB		**#1**	**#2**	**#3**		Nota 6
Morbillo, Parotite, Rosolia[7]	MPR		**#1**	**#2**			0-1
Varicella[7]	V		**#1**	**#2**[3]			0-1
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale					
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni					
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti					

[1] In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.
[2] La vaccinazione PPSV è prevista dopo 6-12 mesi ma può essere anticipata ad almeno 8 settimane dopo la somministrazione di PCV in base alla valutazione delle condizioni cliniche e del rischio del singolo paziente.
[3] Cicli variabili in base alla formulazione vaccinale prescelta: per la vaccinazione anti-HBV esistono due possibili cicli (a 4 dosi a 0-1-2-6 mesi, oppure a 3 dosi a 0-1-6 mesi) ed esiste il vaccino combinato anti-HAV-HBV somministrabile in 3 dosi a 0-1-6 mesi.
[5] Raccomandato un richiamo ogni 5 anni in presenza di persistenza della condizione clinica
[6] In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi (come indicato in tabella), oppure 2 dosi a 0-1 mesi.
[7] Vaccinazioni raccomandate di routine in soggetti che non siano immunodepressi e che non siano già stati vaccinati o non abbiano già contratto l'infezione naturale. Somministrabili in unica formulazione MMRV o nella stessa seduta in 2 siti di iniezione diversi come MMR+V.

db9a1c77

MALATTIE AUTOIMMUNI INFIAMMATORIE CRONICHE SU BASE REUMATOLOGICA, NEUROLOGICA O GASTROENTEROLOGICA

PREMESSA

Sotto questa denominazione può rientrare un insieme eterogeneo di patologie il cui denominatore comune consiste in una disregolazione dell'attività del sistema immunitario che reagisce in maniera inappropriata e non discrimina il self dal non-self. Queste patologie spesso esordiscono in giovane età e determinano un danno persistente su base infiammatoria per cui, se non adeguatamente trattate, possono risultare altamente invalidanti. Sono caratterizzate da decorso cronico, scandito da fasi di acuzie che necessitano di trattamento urgente e inducono spesso il paziente ad effettuare accessi urgenti presso strutture sanitarie, comportando dunque anche un alto impatto per il Sistema Sanitario.

Le malattie reumatologiche infiammatorie croniche su base autoimmune comprendono diverse affezioni il cui denominatore comune risulta essere principalmente la presenza di autoanticorpi, sebbene vada considerata anche la possibilità di forme sieronegative. Le principali affezioni reumatologiche sono da ricercarsi nell'ambito delle malattie infiammatorie articolari e periarticolari (es. artrite reumatoide, spondiloentesoartriti), delle connettiviti (es. lupus eritematoso sistemico) e delle vasculiti ,artriti infettive e post-infettive. Queste si associano ad aumentato rischio di infezioni dovuto sia alle caratteristiche patogenetiche della malattia di base che alle comorbidità e alla terapia immunosoppressiva.

Le principali malattie autoimmuni neurologiche sono la sclerosi multipla, la miastenia gravis, la sindrome di Guillain-Barré. Nello specifico, la sclerosi multipla è una malattia autoimmune multifattoriale in cui sono chiamati in causa diversi attori del sistema immunitario responsabili della reazione infiammatoria contro la guaina mielinica: linfociti T autoreattivi, monociti e linfociti B.

Le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI o, dall'acronimo inglese, IBD) sono la *colite ulcerosa e la malattia di Crohn*. Laddove non sia possibile distinguere tra l'una e l'altra si parla di *colite non classificata*. Si tratta di malattie caratterizzate da un'infiammazione cronica della parete intestinale, con disregolazione del sistema immunitario che comporta nei pazienti una maggiore suscettibilità alle malattie infettive.

A questa condizione di base, si aggiunge l'immunosoppressione indotta dalla terapia in atto per il controllo del quadro clinico sottostante.

RAZIONALE

La valutazione dello stato vaccinale del paziente deve avvenire possibilmente al momento della diagnosi di malattia autoimmune. La disregolazione immunitaria si verifica, infatti, sia nei pazienti naive agli immunosoppressori che in quelli in terapia con farmaci immunosoppressori, sebbene, prevedibilmente, il grado di immunosoppressione farmacologica sia il fattore di gran lunga predominante nel determinare il rischio di infezioni. Nei pazienti con IBD, le tiopurine, ad esempio, sono associate a un rischio di infezioni virali sistemiche che è 3 volte superiore rispetto al rischio della popolazione generale, anche quando il paziente non si trova in un'apparente condizione di immunodeficienza sistemica. Inoltre, i trattamenti con farmaci immunosoppressori, e in particolare corticosteroidi, tiopurina, agenti anti-TNF e trattamenti combinati sono stati correlati con casi fatali di epatite B, polmonite da pneumococco, riattivazione di TBC latente, varicella ed herpes zoster.

Per quanto riguarda la sclerosi multipla, si è visto che i vaccini inattivati non costituiscono un fattore di rischio per le ricadute di malattia ed, anzi, in considerazione dei grandi progressi terapeutici degli ultimi decenni, con l'avvento dei cosiddetti "farmaci modificanti la malattia" (DMDs), il rischio è semmai quello di un aumento degli effetti collaterali di natura infettivologica di tali terapie, quali infezioni de novo o slatentizzazioni di infezioni croniche sottostanti, sovente prevenibili con vaccinazione (ad esempio l'epatite B). Viceversa, i vaccini a virus vivi attenuati devono essere oggetto di una più cauta valutazione e possono essere generalmente somministrati fino a livelli di immunosoppressione di media entità (equivalenti a prednisone <2 mg/kg fino ad un massimo di 20 mg/die), in considerazione anche al rischio personale (ad esempio nel caso di una donna affetta da sclerosi multipla che intenda pianificare una gravidanza).

Un discorso del tutto analogo può applicarsi all'artrite reumatoide, in cui fra i principali effetti collaterali dei nuovi b- e ts-DMARDs vi è proprio l'aumentato rischio infettivo, il beneficio delle vaccinazioni si è visto essere massimo in particolare per antinfluenzale, antipneumococciche, anti-HZ, anti-HPV ed anti-HBV.

Nella fase di valutazione clinica pre-vaccinale i pazienti reumatologici possono essere classificati in uno dei seguenti gruppi:

db9a1c77

- Soggetti non in terapia immunosoppressiva, ma candidati al trattamento (fasi precoci di malattia): in questi pazienti l'indicazione è a procedere tenendo conto dei tempi previsti per avviare le eventuali terapie immunosoppressive.
- Soggetti in trattamento con farmaci immunosoppressori (non in fase attiva di malattia): l'opportunità di procedere alla vaccinazione va valutata in base al grado di immunosoppressione. I vaccini a virus vivo potrebbero essere controindicati e i vaccini inattivati potrebbero risultare meno efficaci.
- Soggetti con malattia reumatologica immunoflogistica attiva: questi pazienti non dovrebbero ricevere vaccini, fino a stabilizzazione della malattia.
- Soggetti con malattia reumatologica immunoflogistica non attiva e non in terapia immunosoppressiva: sono raccomandate le vaccinazioni previste dal Piano Nazionale in Prevenzione Vaccinale per età ed eventuali altre patologie concomitanti.

Infine, si rimanda alla valutazione specifica delle indicazioni contenute in dettaglio della *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni* - per tutti i casi in cui possano sussistere dubbi sull'opportunità di procedere a vaccinazione in seguito a valutazione sul singolo paziente.

PRINCIPALI RIFERIMENTI

- Società Italiana di Reumatologia. Classificazione delle malattie reumatologiche della Società Italiana di Reumatologia, in Reumatismo, Vol. 71, Suppl. 2, 2019.
- Società Italiana di Reumatologia. Vaccinazioni nelle malattie reumatologiche: sicurezza ed efficacia. Guida pratica per il medico di medicina generale e lo specialista reumatologo. Disponibile online: www.reumatologia.it
- Lebrun C, Vukusic S; *French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society*. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jun;31:173-188. doi: 10.1016/j.msard.2019.04.004.
- Nesbitt, C., Rath, L., Zhong, M., Cheng, A.C., Butzkueven, H., Wesselingh, R., Skibina, O., Monif, M., Yeh, W., Brotherton, J.M., Reddel, S. and Van Der Walt, A. (2021), *Vaccinations in patients with multiple sclerosis: review and recommendations*. Med J Aust, 214: 350-354.e1. https://doi.org/10.5694/mja2.51012
- 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 Jan;79(1):39-52*. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31413005.
- Specker C, Aries P, Braun J et al. *Updated recommendations of the German Society for Rheumatology for the care of patients with inflammatory rheumatic diseases in the context of the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic, including recommendations for COVID-19 vaccination. Z Rheumatol*. 2021 Sep 7:1–16.
- Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, Ault KA; A*dvisory Committee on Immunization Practices†. Recommended Adult Immunization Schedule, United States*, 2022. Ann Intern Med. 2022 Feb 18.
- Jones JL, Tse F, Carroll MW et al. *Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)—Part 2: Inactivated Vaccines. Gastroenterology* 2021: 161;681-700. https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00658-2/fulltext
- Benchimol EI, Tse F, Carroll MW et al. *Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)—Part 1: Live Vaccines. Gastroenterology 2021*: 161; 669-680. https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00427-3/fulltext
- Macaluso FS, Liguori G, Galli M. *Vaccinations in patients with inflammatory bowel disease*. Dig Liver Dis. 2021 Dec;53(12):1539-1545.
- *American Gastroenterological Association, Inflammatory bowel disease (IBD): Vaccine recommendations* http://patient.gastro.org/ibd-vaccine-recommendations/?_gl=1*1bqgyvu*_ga*ODY1MzgxNDk1LjE2NjUzOTQ0MDI.*_ga_M2FMQ41FSK*MTY2NTM5NDQwMS4xLjAuMTY2NTM5NDQwMS4wLjAuMA..&_ga=2.240146243.1537238044.1665394402-865381495.1665394402
- Gold R, Fätkenheuer G, Hartung HP, Kleinschnitz C, Marks R, Maschke M, Bayas A, Löbermann M, Zettl UK, Wiendl H. *Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Jul 22;14:17562864211019598.
- Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. *Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. Clin Exp Rheumatol*. 2018 Mar-Apr;36(2):317-328. Epub 2017 Dec 15.
- *Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook*,,https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised#people-with-autoimmune-diseases-and-other-chronic-conditions
- Walter Orenstein, Paul Offit, Kathryn M. Edwards, *Stanley Plotkin,Plotkin's Vaccines, Section 4, Ch 70, 8th Edition - April 4*, 2023, ISBN: 978-0-32379058-1

db9a1c77

MALATTIE AUTOIMMUNI INFIAMMATORIE CRONICHE SU BASE REUMATOLOGICA, NEUROLOGICA O GASTROENTEROLOGICA

TIMING VACCINALE

Le vaccinazioni dovrebbero essere effettuate durante una fase stabile della malattia e lo stato vaccinale dovrebbe essere verificato in ogni paziente prima di avviare una terapia immunosoppressiva. In considerazione delle esigenze terapeutiche di questi soggetti e al fine di favorire la massima protezione vaccinale prima dell'inizio della terapia è opportuno considerare sempre gli intervalli minimi tra le dosi valutando anche i cicli accelerati. Il ciclo vaccinale dovrebbe essere completato prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva (per i vaccini inattivati almeno 2 settimane, per i vaccini vivi attenuati almeno 4 settimane). In considerazione delle possibili repentine ed improvvise esacerbazioni, si consiglia di avviare le vaccinazioni quanto prima nel decorso della patologia. I vaccini inattivati possono essere utilizzati durante il trattamento con immunosoppressori. Tuttavia, a seconda del grado di immunocompromissione, potrebbero risultare meno efficaci nello stimolare la risposta immunitaria protettiva.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (settimane, mesi o anni)								INTERVALLO MINIMO CICLO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	2 sett.	1 mese	2	3	6	7	5 anni	
Pneumococco coniugato[2]	PCV	**#1**								-
Pneumococco polisacc.[2]	PPSV					**#1**			**#R**	-
Epatite B[3]	HepB				**#1**	**#2**		**#3**		0-1-6
Haemophilus Influenzae B[4]	Hib						**#1**			-
Meningococco ACWY[5]	MenACWY		**#1**							-
Meningococco B	MenB	**#1**					**#2**			Nota 6
Papillomavirus[7]	HPV		**#1**		**#2**			**#3**		0-1-3
Morbillo, Parotite, Rosolia[8]	MMR	**#1**		**#2**						0-1
Varicella[8]	V	**#1**		**#2**						0-1
Herpes Zoster subunità	RZV					**#1**		**#2**		0-1
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale								
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni								
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti								

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte e 4 le vaccinazioni, ancorché raccomandata come scelta prioritaria, è preferibile iniziare con MMR-V in considerazione della necessità di attendere un periodo più lungo per poter iniziare un eventuale terapia immunosoppressiva. In caso non fosse necessaria la vaccinazione MMR-V, è possibile anticipare la somministrazione dei MenACWY e MenB.*

[2] *Ciclo applicabile nei soggetti senza pregresse vaccinazioni anti-pneumococcica. Intervallo minimo fra PCV e PPSV: 8 settimane. Dopo il richiamo con PPSV al 5° anno, il soggetto va rivalutato per ulteriori richiami (da valutarsi anche in base agli aggiornamenti del calendario vigente per la chiamata attiva per coorte).*

[3] *Nel soggetto non precedentemente vaccinato o con riscontro di titolo anticorpale non protettivo per HBsAg. Cicli variabili in base alla formulazione vaccinale: per la vaccinazione anti-HBV esistono due possibili cicli (a 4 dosi a 0-1-2-6 mesi, oppure a 3 dosi a 0-1-6 mesi).*

[4] *Da valutare in base alla condizione di rischio nei soggetti che non hanno già ricevuto una pregressa vaccinazione anti-Hib (ad esempio le vaccinazioni pediatriche) e/o presentano un quadro di asplenia funzionale.*

[5] *Indicato nei soggetti non già vaccinati, includendo quelli trattati con eculizumab e quelli con alterata funzione splenica. Per la condizione di alterata funzione splenica sono previste 2 dosi di vaccino con un intervallo minimo di 2 mesi tra le somministrazioni e successiva rivalutazione del rischio dopo 5 anni.*

[6] *In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi. Raccomandato un richiamo ogni 5 anni.*

[7] *Poiché alcuni dati di letteratura riportano un aumentato rischio di lesioni CIN2+ in donne affette da MICI, valutare in base all'età, al rischio di esposizione e alle raccomandazioni vigenti.*

[8] *MMR e V sono vaccinazioni raccomandate di routine in soggetti che non siano immunocompromessi o che non abbiano in previsione terapie immunosoppressive nelle successive 4 settimane, che non siano già stati vaccinati o non abbiano già contratto l'infezione naturale. Somministrabili in unica formulazione MMRV o nella stessa seduta in 2 siti di iniezione diversi come MMR+V. Per i soggetti immuni per varicella si procede direttamente alla vaccinazione anti Herpes Zoster. In caso di somministrazione del solo vaccino MMR ed esclusione della componente anti-varicella, è possibile la co-somministrazione con vaccino RZV. Viceversa, in caso di somministrazione di MMRV o MMR+V, la tempistica di somministrazione di RZV va valutata sulla base della situazione di rischio dopo almeno 8 settimane dopo la conclusione del ciclo di vaccinazione anti-varicella.* ***Valutare con attenzione con lo specialista lo stato di immunocompromissione del soggetto prima di procedere alla vaccinazione.***

db9a1c77

CONDIZIONI CONGENITE O ACQUISITE CHE COMPORTANO LA PERDITA DI LIQUOR E PORTATORI DI IMPIANTO COCLEARE (IC)

RAZIONALE

Le cause di perdita di liquido cerebrospinale si possono suddividere in spontanee, traumatiche e iatrogene. Le perdite spontanee possono essere dovute ad anomalie anatomiche congenite o acquisite e a quadri sindromici specifici (sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos, disturbi ereditari aspecifici). Le perdite di liquor dovute a traumi sono attribuibili a lesioni a carico della teca cranica e del rachide. Le cause iatrogene di perdita di liquido sono infine legate a procedure mediche quali, ad esempio, puntura lombare (iniettiva o aspirativa), interventi chirurgici spinali, drenaggi cerebrospinali.

I portatori di impianto cocleare (IC) in questo contesto sono soggetti ad aumentato rischio di meningite batterica, pur trattandosi di un evento relativamente raro. Non è ancora accertato se l'IC incrementi il rischio di meningite in assenza di preesistenti fattori di rischio, nel modello sperimentale, tuttavia, è stato osservato che la presenza in sede dell'IC induce una riduzione della soglia di carica batterica in grado di scatenare la meningite. Tale fenomeno è indipendente dalla via di infezione e non sembra essere correlato alle modalità di esecuzione dell'intervento chirurgico di IC, a meno di procedure particolarmente traumatiche (come il posizionamento dell'accessorio "positioner", abbandonato ormai da diversi anni).

Nei bambini con "positioner" il rischio di meningite batterica continuava ad essere elevato anche a distanza di 24 mesi dall'impianto dell'elettrodo. Il principale agente eziologico responsabile di meningiti nei portatori di impianto cocleare è *S. pneumoniae*, seguito dall'emofilo. Viceversa, i portatori di IC non sembrano essere ad aumentato rischio di meningite meningococcica rispetto alla popolazione generale.

RIFERIMENTI

- CDC, *Cochlear Implants and Vaccination Recommendations*, https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/dis-cochlear-faq-gen.html
- BC Centre for Disease Control, *Recommended vaccines for cochlear implant candidate or recipient*, *May* 2016 http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Guidelines%20and%20Forms/Guidelines%20and%20ManualsEpid/CD%20Manual/Chapter%202%20-%20Imms/Part2/CochlearImplant.pdf
- Kahue CN, Sweeney AD, Carlson ML, Haynes DS. *Vaccination recommendations and risk of meningitis following cochlear implantation. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Oct;22*(5):359-66. doi: 10.1097/MOO.0000000000000092. PMID: 25101934.

db9a1c77

CONDIZIONI CONGENITE O ACQUISITE CHE COMPORTANO LA PERDITA DI LIQUOR E PORTATORI DI IMPIANTO COCLEARE (IC)

TIMING VACCINALE

Si raccomanda che gli adulti ricevano tutte le dosi di vaccino raccomandate almeno due settimane prima dell'intervento chirurgico, in modo da ottenere la massima protezione durante e dopo la procedura chirurgica. Coloro i quali avessero già provveduto a ricevere le dosi suddette, non necessitano la somministrazione di ulteriori dose aggiuntive di vaccino prima dell'intervento chirurgico.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (mesi o anni)				INTERVALLO MINIMO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	1	2	6	
Pneumococco coniugato	PCV	**#1**				-
Pneumococco polisacc.[2]	PPSV			**#1**		-
Haemophilus Influenzae B	Hib	**#1**				-
Meningococco B	MenB	**#1**		**#2**	**#3**	nota 3
Meningococco ACWY	MenACWY	**#1**				
Morbillo, Parotite, Rosolia[4]	MMR		**#1**	**#2**		0-1
Varicella[4]	V		**#1**	**#2**		0-1
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni				
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale				
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti				

[1]In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.
[2] Intervallo minimo di 8 settimane fra PCV e PPSV. Il PPSV è indicato a partire dai due anni di età.
[3] In funzione del tipo di vaccino utilizzato, sono contemplabili diverse schedule: 2 dosi a 0-6 mesi o 3 dosi a 0-1-4 mesi (come indicato in tabella)
[4] Vaccinare i bambini con il ciclo previsto secondo il calendario pediatrico; negli adulti mai vaccinati è raccomandata una dose di vaccino.
MMR e V sono vaccinazioni raccomandate di routine in soggetti che non siano immunodepressi o che non abbiano in previsione terapie immunosoppressive nelle successive 4 settimane e che non siano già stati vaccinati o non abbiano già contratto l'infezione naturale. Somministrabili in unica formulazione MMRV o nella stessa seduta in 2 siti di iniezione diversi come MMR+V.

db9a1c77

MALATTIE POLMONARI CRONICHE GRAVI, DIABETE MELLITO, CARDIOPATIE CRONICHE

RAZIONALE

Stati patologici che comportino la diminuzione della capacità respiratoria, deficit della funzione di pompa o deficit immunitari come il diabete mellito richiedono un richiamo della protezione nei confronti di alcuni patogeni, al fine di prevenire infezioni che in questi soggetti potrebbero comportare complicanze severe e deficit permanenti. In particolare la prevenzione vaccinale risulta particolarmente efficace.

TIMING VACCINALE

Si raccomanda che gli adulti con queste condizioni di rischio verifichino lo stato vaccinale in occasione di ogni accesso ai servizi vaccinali. Si raccomanda, per ottimizzare la *compliance* e valutata la necessità specifica, di prevedere la co-somministrazione di più vaccinazioni al primo appuntamento.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (mesi o anni)			INTERVALLO MINIMO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	1	2	
Pneumococco coniugato	PCV	**#1**			-
Pneumococco polisacc.[2]	PPSV			**#1**	-
Morbillo, Parotite, Rosolia[3]	MMR		**#1**	**#2**	0-1
Varicella[3]	V		**#1**	**#2**	0-1
Herpes Zoster subunità[3,4]	RZV	**#1**		**#2**	0-2
Meningococco B	MenB	Vaccinazione nel soggetto con DM I			
Meningococco ACWY	MenACWY	Vaccinazione nel soggetto con DM I			
Epatite B[5]	HepB	Verifica della sierologia			
Difterite, tetano, pertosse	dTap	Verificare ciclo di base e richiamo ogni 10 anni			
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale			
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti			

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.*
[2] *Intervallo minimo di 8 settimane fra PCV e PPSV.*
[3] *MMR e V sono vaccinazioni raccomandate di routine in soggetti che non siano immunodepressi o che non abbiano in previsione terapie immunosoppressive nelle successive 4 settimane e che non siano già stati vaccinati o non abbiano già contratto l'infezione naturale. Somministrabili in unica formulazione MMRV o nella stessa seduta in 2 siti di iniezione diversi come MMR+V. Per i soggetti immuni per varicella si procede direttamente alla vaccinazione anti Herpes Zoster. In caso di somministrazione del solo vaccino MMR ed esclusione della componente anti-varicella, è possibile la co-somministrazione con vaccino RZV. Viceversa, in caso di somministrazione di MMRV o MMR+V, la tempistica di somministrazione di RZV va valutata sulla base della situazione di rischio dopo almeno 8 settimane dopo la conclusione del ciclo di vaccinazione anti-varicella.* ***Valutare con attenzione con lo specialista lo stato di immunocompromissione del soggetto e la remissione di malattia prima di procedere alla vaccinazione.***
[4] *La vaccinazione è raccomandata in modo prioritario negli stati di immunocompromissione (per condizione o terapia). Si raccomanda inoltre di dare priorità, per gli stati patologici considerati, ai soggetti con diabete scompensato o con complicanze in atto e alle malattie polmonari (diminuzione significativa della capacità respiratoria) e alle cardiopatie croniche gravi. In queste categorie l'offerta avverrà gradualmente, in considerazione della progressiva disponibilità di dosi.*
[5] *Si raccomanda di verificare che HbsAb sia > 10 mUI/ml. Se il soggetto non dovesse risultare protetto si raccomanda di procedere alla vaccinazione, in maniera analoga alla mancata risposta al ciclo vaccinale primario*

db9a1c77

VACCINAZIONE DEI CONTATTI STRETTI DEL SOGGETTO IMMUNOCOMPROMESSO

RAZIONALE

Al fine di massimizzare la protezione dei soggetti con condizioni di immunocompromissione e di riduzione della risposta alle vaccinazioni, è fondamentale garantire un'adeguata protezione vaccinale ai contatti del soggetto, in particolar modo ai conviventi.

Il *Cocooning*, o strategia del bozzolo, può essere considerata una protezione indiretta del soggetto, assicurando che tutti coloro che lo circondano siano protetti e abbiano effettuato adeguati richiami vaccinali. Tale strategia, pur non essendo sufficiente a prevenire del tutto il rischio di contagio e di malattia, ne riduce il rischio per molti patogeni.

Il *Cocooning* è in ogni caso strettamente correlato alle strategie vaccinali che puntano all'immunità di gruppo (*herd immunity*), richiedendo una soglia di copertura vaccinale elevata nella popolazione generale per garantire una riduzione efficace della circolazione comunitaria di un patogeno.

TIMING VACCINALE

La vaccinazione dei contatti stretti e in particolar modo dei conviventi di un soggetto fragile deve essere tempestiva. Gli stati vaccinali non documentati dovrebbero sempre essere approfonditi e verificati.

ESEMPIO CALENDARIO VACCINALE

VACCINO	SIGLA	TIMING[1] (mesi o anni)						INTERVALLO MINIMO CICLO *(indicato in mesi rispetto alla dose precedente)*
		0	1	2	3	5	10aa	
Difterite, tetano, pertosse	DTaP/dTap	Verificare il ciclo di base e richiamo ogni 10 anni						
Morbillo, Parotite, Rosolia[2]	MMR	Verificare il ciclo di base						
Varicella[2]	V	Verificare il ciclo di base						
Epatite B	HepB	Verificare il ciclo di base						
Meningococco ACWY[3]	MenACWY	Dose singola						-
Meningococco B[3]	MenB	Ciclo di base						0-6
COVID-19	COV19	Vaccinazione secondo raccomandazioni vigenti						
Influenza	FLU	Vaccinazione annuale						-

[1] *In caso non fosse possibile la co-somministrazione di tutte le vaccinazioni proposte il medico vaccinatore valuterà la priorità alla situazione di rischio specifico.*
[2] *Vaccinazioni raccomandate di routine in soggetti che non siano immunodepressi e che non siano già stati vaccinati o non abbiano già contratto l'infezione naturale. Somministrabili in unica formulazione MMRV o nella stessa seduta in 2 siti di iniezione diversi come MMR+V.*
[3] *Indicazione alla vaccinazione per i contatti di soggetti a rischio, per le condizioni di fragilità specifiche previste da PNPV.*

PRINCIPALI RIFERIMENTI

- Varman, Meera, Sarah Turner Pietruszka et al, *'Pertussis and Influenza Cocooning Immunization Strategies', in Kristina A. Bryant, and Judith A. Guzman-Cottrill (eds), Handbook of Pediatric Infection Prevention and Control (New York, 2019; online edn, Oxford Academic, 1 May 2019*), https://doi.org/10.1093/med/9780190697174.003.0010, accessed 7 Nov. 2022
- HSE, *Immunisation Guidelines, Immunisation of Immunocompromised Persons* https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter3.pdf
- CDC, *Altered Immunocompetence, Vaccination of Contacts of Persons with Altered Immunocompetence*, https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html
- *Paul Fine, Ken Eames, David L. Heymann, "Herd Immunity": A Rough Guide, Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 7, 1 April 2011, Pages 911–916, https://doi.org/10.1093/cid/cir007

db9a1c77