

**Novembre 2014**

## **La vaccinazione dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche**

### **1. Introduzione**

Un numero crescente di pazienti è sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (da ora HCT, i.e. Hematopoietic Cell Transplant) per il trattamento di svariate patologie, sia neoplastiche sia di altra natura; il tasso di sopravvivenza è in aumento, rendendo cruciale un corretto follow up.

I soggetti trapiantati sono ad alto rischio di sviluppare alcune infezioni prevenibili con la vaccinazione.

Circa il 50% dei pazienti con titoli anticorpali protettivi nei confronti del tetano e della poliomielite al momento del trapianto, diventano sieronegativi già a distanza di un anno e la maggior parte entro 3-5 anni perde la protezione acquisita nei confronti di morbillo, parotite e rosolia <sup>(1)</sup>.

Uno studio epidemiologico ha evidenziato che l'incidenza della malattia invasiva da pneumococco è pari rispettivamente a 590/100.000 e 199/100.000 soggetti che hanno ricevuto un trapianto allogenico o autologo, a fronte di 11.5 casi/100.000 in una popolazione di controllo omogenea per età <sup>(2)</sup>.

Per queste ragioni, dopo un HCT i pazienti dovrebbero iniziare un programma di immunizzazione, da sviluppare con le modalità descritte nel presente documento. Le raccomandazioni che seguono si basano sulle linee guida internazionali in tema di prevenzione del rischio infettivo nei soggetti sottoposti a intervento di HCT <sup>(3-6)</sup> e su altre fonti disponibili in letteratura <sup>(7-11)</sup> e, in accordo con queste, non operano una distinzione tra i vari tipi di trapianto, in modo da semplificare e uniformare il più possibile gli interventi di prevenzione nei pazienti che hanno ricevuto un HCT.

Per quanto riguarda i pazienti in terapia immunosoppressiva (tipologia e dosaggio del trattamento) si rimanda alla Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni (Rapporti ISTISAN 09/13) <sup>(12)</sup>.

Nei pazienti con Graft Versus Host Disease (GVHD) i vaccini inattivati non devono essere posticipati, la risposta è adeguata allo stimolo vaccinale. E' consigliata la posticipazione della vaccinazione nei pazienti trattati con prednisone >0,5mg/kg/die per un periodo non superiore a 3 mesi.

E' consigliato vaccinare i conviventi dei soggetti trapiantati in particolare per influenza, MPR, pertosse e varicella.

## 2. Tipologie di vaccinazione

Possiamo distinguere tre tipologie di vaccinazione nel paziente sottoposto ad HCT, è possibile l'uso di vaccini combinati in accordo con l'età:

- Vaccinazioni di routine: difterite, tetano, pertosse, polio, morbillo, parotite, rosolia, varicella, epatite B, papillomavirus usualmente somministrate alla popolazione generale
- Vaccinazioni contro infezioni gravi nel trapiantato: pneumococco, meningococco, *H. influenzae* di tipo B, influenza
- Vaccinazioni per il viaggiatore internazionale: febbre gialla, epatite A, febbre tifoide, rabbia, encefalite giapponese, encefalite da zecche, colera

## 2.1 Vaccinazioni di routine

### Difterite-tetano-pertosse

In Italia sono attualmente disponibili vaccini combinati DTPa ad uso pediatrico (fino a 6 anni compiuti) e vaccini combinati a dosaggio ridotto dTpa (per le età successive).

L'uso del dTpa nei pazienti di età superiore ai 7 anni può essere associato ad una diminuita risposta, pertanto il DTPa sarebbe preferibile. Tuttavia l'uso del DTPa non è autorizzato nei soggetti adulti e di conseguenza l'unico vaccino disponibile è il dTpa

#### Raccomandazioni

- Tutti i pazienti, a partire da 6 mesi dopo il trapianto, devono essere vaccinati con 3 dosi di vaccino trivalente somministrate ai tempi 0, 1, 2 mesi, con un richiamo a distanza di 12 mesi dalla terza dose.
- Successivamente, è raccomandato un richiamo ogni 10 anni.

### Epatite B

Sono attualmente disponibili due vaccini ricombinanti di tipo pediatrico (fino a 15 anni di età) e due per adulti (a partire dai 16 anni).

#### Raccomandazioni

- Tutti i pazienti devono essere vaccinati a partire da 6 mesi dopo il trapianto con 3 dosi di vaccino anti HBV ai tempi 0, 1 e 2 mesi, con un richiamo a distanza di 12 mesi dalla prima dose.
- Pazienti con infezione da HBV risolta o con Anti-HBc positivi pre HCT si segue schema dei sieronegativi (ai tempi 0, 1 e 2 mesi, con un richiamo a distanza di 12 mesi dalla prima dose). In questi casi la risposta alla vaccinazione è migliore se il donatore è vaccinato pre donazione.
- Pazienti che ricevono cellule staminali ematopoietiche da un donatore HBsAg positivo dovrebbero essere vaccinati pre HCT con il calendario menzionato nei punti precedenti.

### Morbillo, parotite e rosolia (MPR)

La vaccinazione trivalente MPR con vaccini a virus vivi attenuati è indicata ad almeno 24 mesi dall'HCT. E' controindicata nei pazienti con Graft Versus Host Disease (GVHD) e nei soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva.

#### Raccomandazioni

- Vaccinazione, ad almeno 24 mesi dal trapianto, dei pazienti immunocompetenti che non ricevono terapia immunosoppressiva da almeno 6 mesi e non presentano GVHD (previo parere del Centro trapianti).
- Raccomandate 2 dosi a distanza di almeno un mese l'una dall'altra.

## **Varicella**

Il vaccino è vivo attenuato (ceppo OKA) coltivato in cellule diploidi umane.

L'immunità cellulo-mediata contro il virus Varicella Zoster si esaurisce generalmente dopo l'intervento di HCT. Non sono disponibili dati di efficacia e di immunogenicità della vaccinazione nei pazienti adulti mentre studi sui bambini dimostrerebbero l'efficacia e la sicurezza del vaccino somministrato dopo il trapianto a pazienti senza immunodepressione e GVHD.

### Raccomandazioni

- E' utile vaccinare i pazienti sieronegativi a partire da 24 mesi dopo l'HCT, che non ricevono terapia immunosoppressiva da almeno 6 mesi e non presentano GVHD (previo parere del Centro trapianti).
- Raccomandate 2 dosi somministrate a distanza di almeno 1 mese l'una dall'altra.

## **Poliomielite**

L'unico vaccino utilizzabile è l'antipolio inattivato.

### Raccomandazioni

- Tutti i pazienti, a partire da 6 mesi dopo il trapianto, devono essere vaccinati con 3 dosi di vaccino antipolio inattivato somministrate ai tempi 0, 1, 2 mesi, con un richiamo a distanza di 12 mesi dalla terza dose.

## **Papillomavirus**

Sono disponibili due vaccini: il vaccino quadrivalente (HPV 6/11/16/18) e il vaccino bivalente (HPV 16/18). Ambedue sono indicati per la prevenzione delle lesioni genitali precancerose della cervice uterina e della vagina e del cancro della cervice uterina causati da HPV 16/18, responsabili del 70% dei cervicocarcinomi. Il vaccino quadrivalente protegge anche contro HPV 6 e 11, responsabili del 90% dei condilomi genitali.

I soggetti con HCT allogeneico presentano un rischio aumentato di patologie HPV-correlate che si sviluppano in circa il 30% dei trapiantati da lungo tempo.

### Raccomandazioni

- La vaccinazione può essere presa in considerazione, a partire da 6-12 mesi dopo l'HCT, nelle pazienti appartenenti alle coorti di nascita per le quali è prevista l'offerta attiva e gratuita.
- I pazienti devono essere vaccinati in accordo con la schedula vaccinale indicata nell'RCP del prodotto utilizzato.
- Poiché le infezioni da HPV possono colpire i soggetti immunocompromessi di entrambi i sessi e di qualunque età, la vaccinazione può essere presa in considerazione anche in queste classi di pazienti.

## 2.2 Vaccinazioni contro infezioni gravi nel trapiantato

### ***Streptococcus pneumoniae (Pneumococco)***

Sono attualmente disponibili due vaccini per la prevenzione delle infezioni invasive da pneumococco, il vaccino coniugato 13-valente (PCV) ed il polisaccaridico 23-valente non coniugato (PS23).

Il primo è registrato per l'immunizzazione dei soggetti di qualsiasi età a partire dalle 6 settimane di vita.

Il secondo è registrato a partire dai 2 anni poiché al di sotto di tale età vi è una scarsa risposta immunitaria agli antigeni polisaccaridici non coniugati ad una proteina carrier.

#### Raccomandazioni

- Tutti i pazienti devono essere vaccinati, a partire da 6 mesi dopo il trapianto, con 3 dosi di vaccino coniugato a intervalli di 2 mesi l'una dall'altra.
- L'immunizzazione deve essere completata con una dose di PS23 a distanza di 6-12 mesi dall'ultima dose di PCV13.
- I pazienti con GVHD cronica devono completare il ciclo con una quarta dose di PCV13 (a distanza di 6-12 mesi dall'ultima dose di PCV13) in quanto generalmente la loro risposta al PS23 è scarsa.

### ***Haemophilus influenzae tipo b***

Sono attualmente disponibili due vaccini coniugati con tossoide tetanico per la prevenzione delle infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b.

#### Raccomandazioni

- Tutti i pazienti, a partire da 6 mesi dopo il trapianto devono essere vaccinati con 3 dosi di vaccino coniugato somministrate a intervalli di uno/due mesi l'una dall'altra. L'immunizzazione dovrebbe essere completata con un booster a distanza di un anno.

### ***Meningococco (Neisseria meningitidis)***

Dei quattro vaccini meningococcici attualmente disponibili, tre sono del tipo coniugato con un carrier proteico, mentre il quarto è un vaccino a 4 componenti antigenici contro il Meningococco di tipo B. Tra i coniugati distinguiamo il vaccino del sierogruppo C e due quadrivalenti A/C/W135/Y, l'uno coniugato con CRM197, l'altro con il tossoide tetanico (TT)<sup>(13, 14)</sup>.

#### Raccomandazioni

Può essere presa in considerazione la vaccinazione con entrambi i vaccini meningococcici di seguito indicati:

- con due dosi di vaccino antimeningococco A/C/W135/Y coniugato, a partire da 6-12 mesi dal trapianto (intervallo di 2 mesi fra le dosi).
- con due dosi di vaccino antimeningococco B coniugato, a partire da 6-12 mesi dal trapianto (intervallo di 2 mesi fra le dosi).

- I due prodotti non sono cosomministrabili, pertanto è necessario rispettare l'intervallo di 1 mese tra le 2 vaccinazioni.

### **Influenza**

Il vaccino, del tipo inattivato, è disponibile in varie formulazioni che si differenziano in base al tipo di preparazione (split o sub unità), alla presenza o meno di un agente che potenzia la risposta immune (adiuvante o virosoma) e alla via di somministrazione (intramuscolare o intradermica).

### Raccomandazioni

- Sono quelle previste dalla Circolare Ministeriale emanata annualmente.
- Il vaccino (in un'unica dose) è somministrabile a partire da 4 mesi dopo il trapianto.

## 2.3 Vaccinazioni per il viaggiatore internazionale

**Prima di intraprendere un viaggio internazionale, il paziente dovrebbe informarsi sui relativi rischi presso i Centri di Medicina dei Viaggi delle ASL della Regione e sulla base delle informazioni acquisite consultare il proprio Centro trapianti per una più approfondita valutazione.**

### **Epatite A**

Il vaccino è inattivato.

Nei pazienti che vivono o viaggiano in aree endemiche o che possono avere una esposizione occupazionale, deve essere presa in considerazione la vaccinazione con due dosi di vaccino distanziate tra loro di 6 mesi, a partire da 6-12 mesi dopo il trapianto.

### **Febbre gialla**

Il vaccino è vivo attenuato (ceppo 17D).

La vaccinazione è indicata per i viaggiatori diretti nelle aree endemiche. In alcuni casi rappresenta un requisito per l'ingresso in determinati Paesi. I dati di sicurezza e di efficacia nei soggetti sottoposti ad HCT sono limitati.

Non sono disponibili dati che identificano l'intervallo di tempo ottimale dall'HCT per ottenere un'efficace risposta immunitaria.

#### Raccomandazioni

- L'immunizzazione deve essere considerata solo per pazienti che viaggiano in zone a rischio.
- E' controindicata nei pazienti con GVHD e nei soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva.

### **Rabbia**

Il vaccino è inattivato. Le due preparazioni disponibili (ottenute da cellule diploidi umane o fibroblasti di embrione di pollo) sono da considerare intercambiabili.

La vaccinazione è indicata per i viaggiatori che si recano in aree endemiche e presentano un alto rischio di esposizione.

#### Raccomandazioni

- Profilassi pre-esposizione: i pazienti possono essere vaccinati a partire da 12-24 mesi dopo il trapianto con 3 dosi di vaccino ai tempi 0, 7 e 21 giorni oppure 0, 7, 28 giorni.
- Profilassi post-esposizione: può essere somministrata a qualunque intervallo dall'HCT.

### **Encefalite trasmessa da zecche (TBE)**

Il vaccino è inattivato, coltivato in fibroblasti di embrione di pollo.

La vaccinazione è indicata per i viaggiatori che si recano in aree endemiche e presentano un alto rischio di esposizione.

Non sono disponibili dati che identificano l'intervallo di tempo ottimale dall'HCT per ottenere un'efficace risposta immunitaria.

### Raccomandazioni

La vaccinazione può essere somministrata seguendo due schedule vaccinali:

- Calendario convenzionale: le prime 2 dosi sono somministrate ad un intervallo di 1-3 mesi. La terza dose a distanza di 5-12 mesi dalla seconda.
- Calendario accelerato: le prime 2 dosi a distanza di 2 settimane, la terza dopo 5-12 mesi dalla seconda

## **Encefalite Giapponese**

Il vaccino è inattivato.

La vaccinazione è indicata per i viaggiatori che si recano in aree endemiche e presentano un alto rischio di esposizione.

Non sono disponibili dati che identificano l'intervallo di tempo ottimale dall'HCT per ottenere un'efficace risposta immunitaria.

### Raccomandazioni

Il calendario prevede la somministrazione di 2 dosi a distanza di 28 giorni l'una dall'altra.

Una dose di richiamo (terza dose) va somministrata entro il secondo anno (cioè a 12 - 24 mesi) dall'immunizzazione primaria raccomandata, prima della eventuale nuova esposizione a JEV. Le persone a rischio continuo di contrarre l'encefalite giapponese (personale di laboratorio o persone residenti in aree endemiche) devono ricevere una dose di richiamo al mese 12 dall'immunizzazione primaria.

## **Colera**

Nei soggetti sottoposti ad intervento di HCT non sono disponibili dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza del vaccino inattivato orale attualmente in uso.

Non sono disponibili dati che identificano l'intervallo di tempo ottimale dall'HCT per ottenere un'efficace risposta immunitaria.

## **Febbre tifoide**

Nei soggetti sottoposti ad intervento di HCT non sono disponibili dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza del vaccino vivo orale e del vaccino inattivato parenterale attualmente in uso.

Non sono disponibili dati che identificano l'intervallo di tempo ottimale dall'HCT per ottenere un'efficace risposta immunitaria.

**Tabella riepilogativa delle vaccinazioni raccomandate**

<b>Vaccinazione</b>	<b>Intervallo post-HCT prima di iniziare la vaccinazione</b>	<b>Numero dosi</b>
Difterite-Tetano-Pertosse	6 mesi	3 dosi a cadenza mensile + booster a 12 mesi dalla terza
Epatite B	6 mesi	3 dosi a cadenza mensile + booster a 12 mesi dalla terza
MPR	24 mesi	2 dosi a distanza di almeno 1 mese l'una dall'altra
Varicella (bambini)	24 mesi	2 dosi somministrate a distanza di almeno 1 mese l'una dall'altra
Polio Inattivato	6 mesi	3 dosi a cadenza mensile + booster a 12 mesi dalla terza
HPV	6-12 mesi	In accordo con la schedula del vaccino
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 mesi	3 dosi a distanza di 2 mesi l'una dall'altra + booster a 6-12 mesi dalla terza (PCV13 o PS23, vedi testo)
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	6 mesi	3 dosi a distanza di 1-2 mesi l'una dall'altra + booster a 12 mesi dalla terza
<i>Neisseria meningitidis</i> tipo A/C/W135/Y coniugato	6-12 mesi	Due dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra
<i>Neisseria meningitidis</i> tipo B a 4 componenti	6-12 mesi	Due dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra
Influenza	4 mesi	Una dose ogni anno
Epatite A	6-12 mesi	2 dosi distanziate di 6 mesi l'una dall'altra
Febbre gialla	24 mesi	Dose singola
Rabbia	12-24 mesi	3 dosi di vaccino (vedi testo)
TBE	Non identificato	In accordo con la schedula vaccinale (vedi testo)
Encefalite giapponese	Non identificato	2 dosi a distanza di 28 giorni l'una dall'altra

## Bibliografia

- 1) Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7:193-203.
- 2) Kumar D, Humar A, Plevneshi A. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:743-7.
- 3) Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:521-6.
- 4) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1143-238.
- 5) Ljungman P, Small TN. Update to Vaccination Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:1608-1609.
- 6) Lorry G, Rubin, Myron J, Levin, Per Ljungman et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(3): e 44–100
- 7) Ljungman P. Vaccination of immunocompromised hosts. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA [Eds.]. *Vaccines*. Sixth Edition. 2012 Elsevier Saunders
- 8) Hilgendorf I, Freund M, Jilg W et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011; 29:2825-33.
- 9) Briggs DJ, Dreesen DW, Nicolay U, Chin JE, Davis R, Gordon C, Banzhoff A. Purified Chick Embryo Cell Culture Rabies Vaccine: interchangeability with Human Diploid Cell Culture Rabies Vaccine and comparison of one versus two-dose post-exposure booster regimen for previously immunized persons. *Vaccine* 2000;19:1055-60.
- 10) Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-eng.php#toc>
- 11) Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>
- 12) Istituto Superiore di Sanità. "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" [http://www.iss.it/binary/publ/cont/09\\_13\\_web.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_13_web.pdf)
- 13) Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero. 25 octobre 2013 <http://www.hcsp.fr>
- 14) Mahler MB, Taur Y, Jean R, Kernan NA, Prockop SE, Small TN. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Jan; 18(1):145-9