

Codice A1409D

D.D. 6 marzo 2024, n. 155

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



**ATTO DD 155/A1409D/2024**

**DEL 06/03/2024**

## **DETERMINAZIONE DIRIGENZIALE**

**A1400B - SANITA'**

**A1409D - Prevenzione, sanità pubblica, veterinaria e sicurezza alimentare**

**OGGETTO:** La vaccinazione dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (Hematopoietic Stem Cell Transplant-HSCT) rappresenta uno strumento efficace e sempre più diffuso per il trattamento di alcune neoplasie ematologiche. In Europa emerge che più di 40.000 persone vengono sottoposte annualmente ad HSCT, registrando un progressivo incremento nel tempo. Secondo i dati di una survey condotta dalla European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) su 694 centri di 53 Paesi Europei ed extra-Europei, nel 2021 sono stati effettuati 47.412 trapianti in 43.109 pazienti; di questi, 19.806 (42%) erano allogenici e 27.606 (58%) erano autologhi.

Grazie ai progressi compiuti nelle tecniche di trapianto e nelle terapie post-trapianto, il tasso di sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad HSCT è progressivamente aumentato negli anni; tuttavia, si tratta di pazienti immunodepressi, a rischio di contrarre infezioni, alcune delle quali sono prevenibili grazie alle vaccinazioni.

L'aumentato rischio infettivo del paziente trapiantato è dovuto al fatto che l'immunità precedentemente acquisita può essere compromessa sia dalla terapia immunosoppressiva sia dall'eventuale presenza di reazione malattia da trapianto contro l'ospite (Graft-versus-Host Disease, GvHD) ed è stato dimostrato che i titoli anticorpali protettivi, elicitati dalle precedenti immunizzazioni, diminuiscono rapidamente in seguito al trapianto. Per questa ragione, vi è generale accordo sulla necessità di rivaccinare questi pazienti dopo la procedura trapiantologica. Anche se in minor misura rispetto al trapianto allogenico, la perdita di immunità si verifica anche in caso di trapianto autologo, che spesso viene effettuato dopo cicli ripetuti di chemioterapia.

Per queste ragioni, dopo un HSCT 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 ad HSCT e su altre fonti disponibili in letteratura; in accordo con le linee guida, non viene operata una netta distinzione fra trapianto allogenico e autologo, in modo da semplificare e uniformare il più possibile gli interventi di prevenzione nei pazienti che hanno ricevuto un HSCT.

L'obiettivo di questo documento è quello di fornire un aggiornamento circa le più recenti

raccomandazioni internazionali e nazionali relativamente alle vaccinazioni in pazienti pediatrici, adolescenti ed adulti, sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico o autologo, e di fornire uno strumento operativo pratico e di facile consultazione, atto a rendere uniformi l'attività di counselling e le procedure vaccinali, contribuendo in questo modo ad incrementare la copertura vaccinale in questa particolare popolazione a rischio.

Il presente documento è stato elaborato dal Gruppo Tecnico Regionale Vaccinazioni con il supporto dei Responsabili Centri Trapianto a livello regionale e ha ottenuto il parere favorevole dalla Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta.

Pertanto si ritiene necessario approvare il protocollo "La vaccinazione dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche" quale allegato A, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

Tutto ciò premesso, attestata la regolarità amministrativa del presente atto ai sensi della D.G.R. n. 8-8111 del 25 gennaio 2024

#### IL DIRIGENTE

Richiamati i seguenti riferimenti normativi:

- Visti gli artt. 4 e 16 del D.L.vo 30 marzo 2001, n. 165;
- Visto l'art. 17 della L.R. 23/2008 e s.m.i.;
- D.Lgs. 33/2013 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazione da parte delle pubbliche amministrazioni";
- D.G.R n. 8-8111 del 25 gennaio 2024 "Disciplina del sistema dei controlli e specificazione dei controlli previsti in capo alla Regione Piemonte in qualità di Soggetto Attuatore nell'ambito dell'attuazione del PNRR. Revoca della D.G.R. 17 ottobre 2016 n. 1-4046 e 14 giugno 2021 n. 1 - 3361";

#### *determina*

di approvare il protocollo "La vaccinazione dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche" quale allegato A, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.

Avverso la presente determinazione è ammesso ricorso entro il termine di 60 giorni innanzi al T.A.R. per il Piemonte.

La presente determinazione sarà pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Piemonte, ai sensi dell'articolo 61 dello Statuto e dell'art. 5 della L.R. 22/2010.

La presente determinazione non è soggetta a pubblicazione ai sensi del D.L.vo 33/2013.

IL DIRIGENTE (A1409D - Prevenzione, sanità pubblica, veterinaria e sicurezza alimentare)  
Firmato digitalmente da Bartolomeo Griglio

Si dichiara che sono parte integrante del presente provvedimento gli allegati riportati a seguire <sup>1</sup>, archiviati come file separati dal testo del provvedimento sopra riportato:

1. Allegato\_A\_Vaccinazione\_dei\_pazienti\_sottoposti\_a\_trapianto\_di\_cellule\_staminali\_G  
ennaio\_2024\_definitivo.pdf



Allegato

---

<sup>1</sup> L'impronta degli allegati rappresentata nel timbro digitale QRCode in elenco è quella dei file pre-esistenti alla firma digitale con cui è stato adottato il provvedimento

## ALLEGATO A

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

#### 1. Introduzione

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (Hematopoietic Stem Cell Transplant-HSCT) rappresenta uno strumento efficace e sempre più diffuso per il trattamento di alcune neoplasie ematologiche. Dai dati raccolti dall'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) emerge che in Europa più di 40.000 persone vengono sottoposte annualmente ad HSCT, registrando un progressivo incremento nel tempo. Secondo i dati di una survey condotta dalla European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) su 694 centri di 53 Paesi Europei ed extra-Europei, nel 2021 sono stati effettuati 47.412 trapianti in 43.109 pazienti; di questi, 19.806 (42%) erano allogenici e 27.606 (58%) erano autologhi <sup>(1)</sup>.

Grazie ai progressi compiuti nelle tecniche di trapianto e nelle terapie post-trapianto, il tasso di sopravvivenza dei pazienti sottoposti ad HSCT è progressivamente aumentato negli anni; tuttavia, si tratta di pazienti immunodepressi, a rischio di contrarre infezioni, alcune delle quali sono prevenibili grazie alle vaccinazioni. Ad esempio, uno studio epidemiologico ha evidenziato che l'incidenza di 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>.

L'aumentato rischio infettivo del paziente trapiantato è dovuto al fatto che l'immunità precedentemente acquisita può essere compromessa sia dalla terapia immunosoppressiva sia dall'eventuale presenza di reazione malattia da trapianto contro l'ospite (Graft-versus-Host Disease, GvHD) ed è stato dimostrato che i titoli anticorpali protettivi, elicitati dalle precedenti immunizzazioni, diminuiscono rapidamente in seguito al trapianto. Per questa ragione, vi è generale accordo sulla necessità di rivaccinare questi pazienti dopo la procedura trapiantologica. Anche se in minor misura rispetto al trapianto allogenico, la perdita di immunità si verifica anche in caso di trapianto autologo, che spesso viene effettuato dopo cicli ripetuti di chemioterapia.

Per queste ragioni, dopo un HSCT 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 ad HSCT e su altre fonti disponibili in letteratura <sup>(3-14)</sup>; in accordo con le linee guida, non

viene operata una netta distinzione fra trapianto allogenico e autologo, in modo da semplificare e uniformare il più possibile gli interventi di prevenzione nei pazienti che hanno ricevuto un HSCT.

L'obiettivo di questo documento è quello di fornire un aggiornamento circa le più recenti raccomandazioni internazionali e nazionali relativamente alle vaccinazioni in pazienti pediatrici, adolescenti ed adulti, sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico o autologo, e di fornire uno strumento operativo pratico e di facile consultazione, atto a rendere uniformi l'attività di counselling e le procedure vaccinali, contribuendo in questo modo ad incrementare la copertura vaccinale in questa particolare popolazione a rischio. Per quanto riguarda la presenza di eventuali controindicazioni si rimanda alla "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni", redatta a cura dell'Istituto Superiore di Sanità (ultima edizione disponibile) <sup>(15)</sup>.

### **Principi generali:**

1. In assenza di controindicazioni o motivi per differire le vaccinazioni, i pazienti trapiantati sia adulti che pediatrici dovrebbero iniziare la rivaccinazione a 6 mesi dopo il trapianto, considerando che alcune vaccinazioni si possono effettuare già a partire da 3 mesi dopo il trapianto (vedere il testo per maggiori dettagli).
2. In assenza di evidenze non è raccomandato l'uso routinario di marcatori di immunoricostruzione per stabilire i tempi della rivaccinazione.
3. Se un paziente ha avuto una recidiva post-HSCT, prendere in considerazione la prognosi e le future opzioni terapeutiche al fine di decidere se iniziare la rivaccinazione o differirla.
4. Laddove il programma di rivaccinazione venisse interrotto dalla recidiva della malattia e il paziente ricevesse un successivo secondo trapianto autologo o allogenico, il paziente dovrebbe essere nuovamente considerato "mai vaccinato" e il programma ricominciato al momento opportuno dopo il secondo trapianto piuttosto che ripreso.
5. I pazienti trapiantati con GvHD cronica (cGvHD) lieve dovrebbero iniziare la rivaccinazione. Considerare la rivaccinazione dei pazienti con cGvHD moderata o grave, ma tenere conto dell'intensità e della durata prevista della terapia mirata per cGvHD. (Per la valutazione della terapia immunosoppressiva (tipologia e dosaggio del trattamento) si rimanda alla Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni <sup>(15)</sup>.
  - I pazienti trapiantati che stanno ricevendo una terapia steroidea a basso dosaggio (< 0,5 mg/kg di prednisone o equivalente) devono iniziare la rivaccinazione. Se i pazienti stanno per terminare un programma di terapia immunosoppressiva in progressiva riduzione, può essere ragionevole un breve periodo di differimento fino al completamento di tale terapia.

- Per i pazienti trapiantati che rimangono in terapia con steroidi ad alte dosi (prednisone > 0,5 mg/kg) o terapia combinata oltre i 6 mesi post-trapianto, è necessario prendere in considerazione l'indicazione, l'intensità e la durata prevista della terapia immunosoppressiva al fine di decidere se vaccinare o differire la vaccinazione <sup>(15)</sup>.
  - La dose di prednisone suggerita è un compromesso tra la minor immunodepressione al momento della vaccinazione e la possibilità di ottenere la protezione vaccinale che è particolarmente importante nei soggetti con GvHD nei primi mesi dopo il trapianto. In ogni caso la vaccinazione non dovrebbe essere posticipata per più di 3 mesi rispetto al timing indicato.
6. Nei rari casi in cui sia prevista una terapia immunosoppressiva per più di 12 mesi (ad es. dopo trapianto per patologie non oncologiche) è consigliabile iniziare le vaccinazioni un mese dopo il termine dell'immunosoppressione al fine di garantire una migliore risposta alla vaccinazione. La decisione di posticipare l'inizio delle vaccinazioni va presa tenendo conto del contesto epidemiologico, del rischio di esposizione del singolo paziente e in accordo con lo specialista, valutando comunque la possibilità di somministrare in corso di terapia immunosoppressiva alcune vaccinazioni (es. Influenza, Sars-CoV-2, pneumococco...). Se le infusioni di linfociti del donatore sono prese in considerazione o sono programmate, è ragionevole rinviare la rivaccinazione di routine fino al loro completamento. La priorità di vaccinazioni specifiche (ad esempio con vaccino antinfluenzale inattivato stagionale o vaccino SARS-CoV-2) dovrebbe essere considerata in contesti epidemiologici ad alto rischio.
  7. In soggetti con GvHD, come in altri immunocompromessi, sono controindicate le vaccinazioni con virus vivi attenuati (anti-morbillo, parotite, rosolia, anti-varicella, anti-polio vaccino orale, anti-febbre gialla, anti-rotavirus e anti herpes zoster vivo attenuato).
  8. Non vi sono dati circa la persistenza di immunodepressione, e quindi minor risposta vaccinale, in caso di terapia con anticorpi anti-CD20, per cui si consiglia di rispettare i seguenti intervalli tra l'ultima dose di anti-CD20 e le vaccinazioni: 3 – 6 mesi in caso di vaccini inattivati, almeno 12 mesi in caso di vaccini vivi attenuati.
  9. In caso di somministrazione di Immunoglobuline consultare la Guida alle Controindicazioni alle vaccinazioni (ultima edizione disponibile) per valutare la tempistica di vaccinazione.

### **La Vaccinazione nei contatti e nei familiari**

È raccomandato vaccinare i conviventi dei soggetti trapiantati in particolare per influenza, SARS-CoV-2, morbillo, parotite, rosolia e varicella, meningococco ACWY e B, difterite-tetano-pertosse.

## 2. Vaccinazioni di routine

### Difterite-tetano-pertosse-poliomielite (dTp-IPV)

Fino al compimento del settimo anno di età è possibile utilizzare il vaccino esavalente DTP-IPV-HiB-HBV.

Fino al compimento del tredicesimo anno di età, in alternativa e in funzione della disponibilità, è possibile utilizzare il vaccino DTP-IPV a dosaggio pediatrico (ovvero a dosaggio pieno delle componenti difterite e tetano).

Dai 13 anni compiuti è possibile utilizzare un vaccino dTp e un vaccino IPV o un vaccino dTp-IPV combinato.

#### Raccomandazioni:

- Tutti i pazienti, a partire da 6-12 mesi dopo il trapianto, devono essere vaccinati con:
  - 3 dosi di Vaccino esavalente ai tempi 0, 1, 2, seguito da una dose booster a distanza di 10 mesi dalla terza dose, nei soggetti fino al compimento del settimo anno di età;
  - 3 dosi di vaccino DTP-IPV a dosaggio pediatrico ai tempi 0,1,2 seguito da una dose booster a distanza di 10 mesi dalla terza dose, nei soggetti fino al compimento del tredicesimo anno di età.
  - 3 dosi di vaccino dTp-polio combinato ai tempi 0, 1, 2, seguito da una dose booster a distanza di 10 mesi dalla terza dose, nei soggetti a partire dai 14 anni compiuti.
- Successivamente, è raccomandato un richiamo in funzione del calendario vaccinale per età.

### Epatite B

Fino al compimento del settimo anno è possibile utilizzare un vaccino esavalente DTP-IPV-HiB-HBV (vedi sopra).

Dai sette anni compiuti si utilizza un vaccino ricombinante di tipo pediatrico (fino a 15 anni di età) o per adulti (a partire dai 16 anni).

#### Raccomandazioni:

- Tutti i pazienti (i pazienti che erano negativi per l'HBV prima del trapianto e i pazienti che erano stati vaccinati prima del trapianto ma che hanno perso la loro immunità) devono essere vaccinati a partire da 6-12 mesi dopo il trapianto:
  - Fino al compimento del settimo anno di età: ai tempi 0, 1, 2 (vaccino esavalente) seguito da una dose booster a distanza di 10 mesi dalla terza dose
  - Dai 7 anni compiuti con 3 dosi di vaccino anti HBV (formulazione in funzione dell'età) ai tempi 0, 1 e 6 mesi;
- Pazienti con infezione da HBV risolta (positivi per anti-HBc e anti-HBs) o con positività per il solo anti-HBc pre-HSCT: si segue schema dei sieronegativi (ai tempi 0, 1 e 6 mesi). 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-HSTC se possibile; in ogni caso devono comunque essere rivaccinati con ciclo completo anche dopo il trapianto.
- Prima del trapianto, i pazienti negativi per tutti i marcatori dell'HBV trapiantati con un trapianto da un donatore anti-HBc positivo dovrebbero essere vaccinati, se possibile e potrebbero inoltre ricevere immunoglobuline anti-HBV.
- Se i titoli anti-HBs sono <10 mIU/ml, 1-2 mesi dopo la serie iniziale di tre dosi di vaccino, deve essere effettuata una serie aggiuntiva di tre dosi.

## **Morbillo, parotite e rosolia (MPR)**

La vaccinazione trivalente MPR con vaccini a virus vivi attenuati è indicata ad almeno 24 mesi dall'HSCT. È controindicata nei pazienti con 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 12 mesi <sup>(4)</sup> e non presentano GVHD (previo parere del Centro trapianti).
- Raccomandate 2 dosi a distanza di almeno un mese l'una dall'altra.
- In presenza di epidemia di morbillo si dovrebbe considerare la possibilità di effettuare la vaccinazione 12 mesi dopo il trapianto in assenza di terapia immunosoppressiva e previo parere del centro trapianti.

## **Varicella**

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

### Raccomandazioni:

- È utile vaccinare i pazienti sieronegativi a partire da 24 mesi dopo l'HSCT, che non ricevono terapia immunosoppressiva da almeno 12 mesi <sup>(4)</sup> e non presentano GVHD (previo parere del Centro trapianti).
- La sierologia dovrebbe essere effettuata in tutti i pazienti pediatrici e adulti che hanno ricevuto HSCT autologo e allogenico, inclusi gli adulti che hanno ricevuto il vaccino ricombinante adiuvato contro l'herpes zoster.
- Nei soggetti sieronegativi per varicella che devono effettuare, oltre alla vaccinazione per varicella, anche le vaccinazioni per morbillo-parotite-rosolia, è opportuno considerare l'utilizzo del vaccino MPRV.
- Raccomandate 2 dosi somministrate a distanza di almeno 1 mese l'una dall'altra.

## **Papillomavirus umano (Human Papilloma Virus-HPV)**

È disponibile un vaccino 9-valente (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58).

I soggetti con HSCT allogenico 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'HSCT, per tutti i pazienti trapiantati.

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

Sono attualmente disponibili tre vaccini per la prevenzione delle infezioni invasive da pneumococco, il vaccino coniugato 15-valente (PCV15), il vaccino coniugato 20-valente (PCV20) ed il vaccino polisaccaridico 23-valente non coniugato (PS23).

Il primo è da utilizzarsi per l'immunizzazione dei soggetti a partire dalle 6 settimane di vita.

Il secondo è da utilizzarsi per l'immunizzazione dei soggetti di età pari e superiore ai 18 anni.

Il terzo 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; da utilizzarsi come dose aggiuntiva solo dopo la somministrazione dei vaccini coniugati sopra descritti.

#### Raccomandazioni:

- Tutti i pazienti devono essere vaccinati, a partire da 3-6 mesi dopo il trapianto, con 3 dosi di vaccino coniugato a intervalli di 1 mese l'una dall'altra.
- L'immunizzazione deve essere completata con una dose di PS23 a distanza di 6/12 mesi dall'ultima dose di vaccino coniugato.
- I pazienti con cGVHD devono completare il ciclo con una quarta dose di vaccino coniugato (a distanza di 6/12 mesi dall'ultima dose dello stesso vaccino) in quanto generalmente la loro risposta al PS23 è scarsa.

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

Fino al compimento del settimo anno è possibile utilizzare un vaccino esavalente DTP-IPV-HiB-HBV (vedi paragrafi precedenti).

Dai 7 anni 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 3-6 mesi dopo il trapianto devono essere vaccinati con 3 dosi di vaccino coniugato somministrate a intervalli di uno/due mesi l'una dall'altra.
- Nei pazienti con GvHD è raccomandata una dose booster a 12 mesi dalla prima dose <sup>(16)</sup>.

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

Sono attualmente disponibili 3 vaccini meningococcici quadrivalenti A/C/W135/Y: due sono coniugati con il tossoide tetanico (TT) e uno con CRM197.

Sono attualmente disponibili 2 vaccini meningococcici B. Per la vaccinazione di questa categoria di soggetti si raccomanda l'utilizzo del vaccino a 4 componenti antigenici (4CMenB).

### Raccomandazioni:

Meningococco A/C/W135/Y coniugato:

- somministrare due dosi di vaccino anti-meningococco A/C/W135/Y coniugato, a partire da 6-12 mesi dal trapianto (intervallo di 2 mesi fra le dosi).
- È raccomandata una dose booster a 5 anni di distanza.

Meningococco B:

- Nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi, a partire da 6-12 mesi dal trapianto, vanno somministrate due dosi di vaccino anti-Meningococco B a distanza di almeno due mesi, seguite da una dose a distanza di 12 e 23 mesi dal ciclo primario.
- Nei soggetti di età superiore a 24 mesi, a partire da 6-12 mesi dal trapianto, vanno somministrate due dosi di vaccino anti-Meningococco B a distanza di almeno 1 mese. Dovrebbe essere presa in considerazione una dose booster di vaccino anti-Meningococco B a 18 mesi dal trapianto (un anno dopo la prima dose) <sup>(4)</sup>.
- È raccomandata una dose booster a 5 anni di distanza indipendentemente dall'età del soggetto trapiantato.

## **Influenza**

Il vaccino, di tipo inattivato, è disponibile in varie formulazioni che si differenziano in base al tipo di preparazione (split o subunità), al dosaggio dell'antigene e alla presenza o meno di un agente che potenzia la risposta immune.

### Raccomandazioni:

- Sono quelle previste dalla Circolare Ministeriale emanata annualmente.
- Il vaccino (una o due dosi in base all'età) è somministrabile a partire da 6 mesi dopo il trapianto.
- In base al contesto epidemiologico il vaccino anti-influenzale inattivato può essere somministrato a partire da 3 mesi dal trapianto; in questo caso una seconda dose somministrata a distanza di 3-4 settimane potrebbe essere utile. La vaccinazione dovrebbe essere somministrata annualmente nei primi anni post-trapianto, almeno fino a 6 mesi dopo l'interruzione di un immunosoppressore e fino a quando il paziente viene considerato immunocompromesso, o per tutta la vita.
- Si può considerare la somministrazione di una seconda dose nei pazienti con GvHD grave o bassa conta linfocitaria, 3-4 settimane dopo la prima dose.

## **Herpes Zoster**

È disponibile un vaccino ricombinante adiuvato (RZV), che può essere utilizzato a partire dai 18 anni di età.

### Raccomandazioni:

- I pazienti che hanno ricevuto HSCT autologo e allogeneico di età maggiore o uguale a 18 anni dovrebbero ricevere due dosi di RZV a distanza di 1-2 mesi, a partire da 6-12 mesi dal trapianto. Nei pazienti sottoposti a trapianto autologo si può considerare la vaccinazione a partire già da 50-70 giorni dal trapianto.

- La sierologia per VZV dovrebbe essere effettuata a 24 mesi e se negativa si dovrebbe considerare la somministrazione di un vaccino vivo attenuato per la varicella (vedi varicella).

## **Sars-CoV-2**

### Raccomandazioni:

- I pazienti che hanno ricevuto HSCT autologo e allogenico dovrebbero essere vaccinati per SARS-CoV-2 a partire da 3-6 mesi dal trapianto sulla base delle indicazioni nazionali/regionali vigenti e sulla base dell'età.

### 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 pazienti sottoposti ad HSCT sono limitati. Alcuni pazienti selezionati (no immunosoppressione per 2 anni, no GVHD attiva e conta di CD4 e livelli di IgG normali) sono stati vaccinati in media 3-9 anni dal trapianto e non hanno riportato SAE.

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

#### Raccomandazioni:

- L'immunizzazione deve essere considerata solo per pazienti che viaggiano in zone a rischio.
- I pazienti dovrebbero essere dissuasi dall'effettuare viaggi in aree endemiche per i primi anni successivi al trapianto.
- Può essere somministrata dopo 24 mesi dal trapianto solo nei pazienti senza GVHD attiva e nei soggetti non sottoposti a terapia immunosoppressiva.
- La schedula vaccinale prevede la somministrazione di 1 singola dose.

#### 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 <sup>(17, 18)</sup>:

- Profilassi pre-esposizione: i pazienti possono essere vaccinati a partire da 12-24 mesi dopo il trapianto con 2 dosi di vaccino ai tempi 0, 7.

- Profilassi post-esposizione: può essere somministrata a qualunque intervallo dall'HSCT.

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

Il vaccino è inattivato, coltivato in fibroblasti di embrione di pollo; è disponibile un vaccino in formulazione pediatrica (da 1 a 15 anni di età) o uno in formulazione per adulti (per i soggetti di età pari o superiore a 16 anni).

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'HSCT 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.
- La prima dose di richiamo deve essere somministrata 3 anni dopo la terza dose. Successive dosi di richiamo devono essere somministrate ogni 5 anni dopo l'ultima dose di richiamo.

## **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'HSCT 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 HSCT non sono disponibili dati riguardanti l'efficacia e la sicurezza del vaccino inattivato e del vaccino vivo ricombinante attualmente in uso.

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

Sono disponibili in commercio un vaccino inattivato e un vaccino vivo, entrambi con somministrazione orale.

#### Raccomandazioni:

La schedula vaccinale del vaccino inattivato prevede:

- dai 2 anni e fino al compimento dei 6 anni: 3 dosi distanziate di almeno 1 settimana;
- dai 6 anni di età: 2 dosi distanziate di almeno 1 settimana.

### **Febbre tifoide**

Nei soggetti sottoposti ad intervento di HSCT 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.

#### Raccomandazioni:

La schedula vaccinale del vaccino antitifico da polisaccaride capsulare prevede la somministrazione di 1 dose sia negli adulti che nei bambini a partire dai 2 anni di età. Eventuali rivaccinazioni in base al rischio entro i 3 anni successivi.

**Tabella 1. Schema riassuntivo delle vaccinazioni raccomandate**

Vaccinazione	Intervallo post-HCT prima di iniziare la vaccinazione	Numero dosi
Difterite-Tetano-Pertosse- Polio-HBV-Hib (Esavalente)	6-12 mesi	3 dosi ai tempi 0, 1, 2 + booster a 10 mesi dall'ultima dose
Difterite-Tetano-Pertosse- Polio (dosaggio pediatrico)	6-12 mesi	3 dosi ai tempi 0, 1, 2 + booster a 10 mesi dall'ultima dose
Difterite-Tetano-Pertosse- Polio (dosaggio adulto)	6-12 mesi	3 dosi ai tempi 0, 1, 2 + booster a 10 mesi dall'ultima dose
Epatite B (fino al compimento dei 7 anni), vedi vaccino esavalente	6-12 mesi	3 dosi ai tempi 0, 1, 2 + booster a 10 mesi dall'ultima dose
Epatite B (dai 7 anni compiuti)	6-12 mesi	3 dosi 0, 1, 2 + booster o 0, 1, 6
MPR	24 mesi	2 dosi a distanza di almeno 1 mese l'una dall'altra
Varicella	24 mesi	2 dosi a distanza di almeno 1 mese l'una dall'altra
HPV	6-12 mesi	Schedula vaccinale in base all'età
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3-6 mesi	3 dosi a distanza di 1 mese l'una dall'altra + booster a 6-12 mesi dalla terza (PCV13 o PS23, vedi testo)
<i>Haemophilus influenzae tipo b</i> (fino al compimento dei 7 anni), vedi vaccino esavalente	6-12 mesi	3 dosi ai tempi 0, 1, 2 + booster a 10 mesi dall'ultima dose
<i>Haemophilus influenzae tipo b</i> (dai 7 anni compiuti)	3-6 mesi	3 dosi a distanza di 1-2 mesi l'una dall'altra + booster a 12 mesi dalla prima dose in caso di GvHD
<i>Neisseria meningitidis</i> tipo A/C/W135/Y coniugato	6-12 mesi	Due dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra + booster a 5 anni
<i>Neisseria meningitidis</i> tipo B a 4 componenti	6-12 mesi	Sopra i due anni, due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra; fra i 12 e i 23 mesi, due dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra + booster a 12/23 mesi dal ciclo primario
Herpes Zoster (RZV)	6-12 mesi (50-70 giorno in trapianto autologo)	Due dosi a distanza di 1-2 mesi e fino a 6 mesi l'una dall'altra.
Influenza	3-6 mesi	Una dose (o 2 dosi in base all'età) ogni anno
Sars-CoV-2	3-6 mesi	Vedi testo

## Tabella 2. Proposta schema operativo in pazienti fino al compimento del 7° anno di età.

L'inizio del ciclo vaccinale è previsto a 6 mesi dal trapianto (l'intervallo tra HSCT e l'inizio del ciclo vaccinale per gli specifici patogeni può variare da 3 a 12 mesi).

Mesi post-HSCT	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	24	25
Influenza	1 volta all'anno nel periodo pre-epidemico <sup>1</sup>																	
PCV 15	X	X	X						X (con GVHD)									
PPV23									X (in assenza di GVHD)									
DTP-IPV-HiB-HBV				X	X	X										X		
MenACWY				X		X												
MenB (12-23 mesi)				X		X												X
MenB (≥24 mesi)				X	X											X		
MPR																	X	X
Varicella <sup>4</sup>																	X	X
Sars-CoV2	Secondo le indicazioni vigenti																	

N.B.: Si ricorda che per migliorare la compliance vaccinale e ridurre gli accessi, è possibile la somministrazione simultanea anche di tre vaccini nella stessa seduta vaccinale.

### Tabella 3. Proposta schema operativo in pazienti dai sette anni compiuti.

L'inizio del ciclo vaccinale è previsto a 6 mesi dal trapianto (l'intervallo tra HSCT e l'inizio del ciclo vaccinale per gli specifici patogeni può variare da 3 a 12 mesi).

Mesi post-HSCT	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	24	25
Influenza	1 volta all'anno nel periodo pre-epidemico <sup>1</sup>																	
PCV 15- PCV20 <sup>2</sup>	X	X	X						X (con GVHD)									
PPV23									X (in assenza di GVHD)									
dTp-IPV				X	X	X										X		
HiB <sup>3</sup>	X	X	X										X (in caso di GVHD)					
HBV				X	X						X							
MenACWY				X		X												
MenB				X	X											X		
MPR																	X	X
Varicella <sup>4</sup>																	X	X
RZV <sup>5</sup>				X	X													
HPV <sup>6</sup>																		
Sars-CoV2	Secondo le indicazioni vigenti																	

- 1) Per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano 2 dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare ad almeno 4 settimane di distanza l'una dall'altra.
- 2) PCV15 è utilizzabile fino al compimento dei 18 anni. PCV20 è utilizzabile dai 18 anni di età.
- 3) Seconda e terza dose somministrabili a distanza di 1-2 mesi dalla precedente.
- 4) Nei soggetti sieronegativi per varicella.
- 5) Dai 18 anni di età. La seconda dose è somministrabile 1-2 mesi e fino a un massimo di 6 mesi dopo la prima dose.
- 6) Dai 12 anni di età
- 7) Per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano 2 dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare ad almeno 4 settimane di distanza l'una dall'altra.
- 8) Dai 18 anni di età.

## Tabella 4. Elenco Centri Vaccinali della Regione Piemonte

L'elenco completo e dettagliato dei Centri vaccinali della Regione Piemonte può essere consultato al seguente link: <https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/prevenzione/vaccinazioni>

ASL	INDIRIZZO MAIL	TELEFONO
CITTA' DI TORINO	<a href="mailto:vaccinazioni@aslciittaditorino.it">vaccinazioni@aslciittaditorino.it</a>	800880080
TO3	<a href="mailto:vaccinazioni@aslto3.piemonte.it">vaccinazioni@aslto3.piemonte.it</a>	800090088
TO4	<a href="mailto:sisp.settimo@aslto4.piemonte.it">sisp.settimo@aslto4.piemonte.it</a>	011.8212308
TO5	<a href="mailto:vaccinazioni@aslto5.piemonte.it">vaccinazioni@aslto5.piemonte.it</a>	011.6930500
VC	<a href="mailto:vaccinazioni@aslvc.piemonte.it">vaccinazioni@aslvc.piemonte.it</a>	0161.593030/3048 0163.426721/722
BI	<a href="mailto:vaccinazioni@aslbi.piemonte.it">vaccinazioni@aslbi.piemonte.it</a>	015.15159261 Whatsapp: 334.6273542
NO	<a href="mailto:vaccinazionipediatriche.novara@asl.novara.it">vaccinazionipediatriche.novara@asl.novara.it</a> <a href="mailto:vaccinazioniadulti@asl.novara.it">vaccinazioniadulti@asl.novara.it</a> <a href="mailto:sisp.aro@asl.novara.it">sisp.aro@asl.novara.it</a> <a href="mailto:sisp.bor@asl.novara.it">sisp.bor@asl.novara.it</a> <a href="mailto:vaccinazioni.trecate@asl.novara.it">vaccinazioni.trecate@asl.novara.it</a>	0321.374451 0321.374670 0322.516513 0322.848441 0321.786645
VCO	<a href="mailto:sisp.om@aslvc.it">sisp.om@aslvc.it</a>	0323.868072
CN1	<a href="mailto:sisp@aslcn1.it">sisp@aslcn1.it</a> <a href="mailto:dipartimento.prevenzione@amos.piemonte.it">dipartimento.prevenzione@amos.piemonte.it</a> <a href="mailto:sisp@aslcn1.legalmailpa.it">sisp@aslcn1.legalmailpa.it</a>	0171.078680
CN2	<a href="mailto:vaccinazioni.alba@aslcn2.it">vaccinazioni.alba@aslcn2.it</a> <a href="mailto:vaccinazioni.bra@aslcn2.it">vaccinazioni.bra@aslcn2.it</a>	0173.316619 0172.420410
AT	<a href="mailto:vaccinazionipediatriche@asl.at.it">vaccinazionipediatriche@asl.at.it</a> <a href="mailto:simi@asl.at.it">simi@asl.at.it</a>	Adulti: 0141.484973 Pediatriche: 0141.484016
AL	<a href="mailto:urp@aslal.it">urp@aslal.it</a> <a href="mailto:vaccinazioni.alessandria@aslal.it">vaccinazioni.alessandria@aslal.it</a> <a href="mailto:vaccinazioni.casale@aslal.it">vaccinazioni.casale@aslal.it</a> <a href="mailto:vaccinazioni.arquata@aslal.it">vaccinazioni.arquata@aslal.it</a> <a href="mailto:vaccinazioni.valenza@aslal.it">vaccinazioni.valenza@aslal.it</a> <a href="mailto:vaccinazioninovi@aslal.it">vaccinazioninovi@aslal.it</a> <a href="mailto:vaccinazionitortona@aslal.it">vaccinazionitortona@aslal.it</a>	0131.307822

## Bibliografia

- 1) Passweg JR, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapies in Europe 2021. The second year of the SARS-CoV-2 pandemic. A Report from the EBMT Activity Survey. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Jun; 58 (6):647-658. doi: 10.1038/s41409-023-01943-3. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36879108; PMCID: PMC9987384.
- 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) Cordonnier C, et al. European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun; 19(6):e200-e212. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30744963.
- 4) Miller P, et al. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). *J Infect*. 2023 Jan;86(1):1-8. doi: 10.1016/j.jinf.2022.11.005. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36400155.
- 5) Laws HJ, et al. Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020 May; 63(5):588-644. German. doi: 10.1007/s00103-020-03123-w. Erratum in: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020 Jul 7;: PMID: 32350583; PMCID: PMC7223132.
- 6) Bastidas A, et al. ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jul 9; 322(2):123-133. doi: 10.1001/jama.2019.9053. Erratum in: *JAMA*. 2019 Aug 27; 322(8):785. PMID: 31287523; PMCID: PMC6618796.
- 7) Baumrin E, et al. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2021 Mar 23;5(6):1585-1593. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003749. PMID: 33710336; PMCID: PMC7993108.
- 8) Robin C, Redjoul R, Terrade A, Deghmane AE, Cabanne L, Cordonnier C, Taha MK. Immunogenicity and safety of the meningococcal B recombinant (4CMenB) vaccine in allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Dec;28(12):1609-1614. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.024. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803542.

- 9) 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
- 10) Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>
- 11) Australian Government. Department of Health and Aged Care. Australian Immunisation Handbook. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/resources/tables/table-recommendations-for-revaccination-after-haematopoietic-stem-cell-transplant-in-children-and-adults>
- 12) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Altered Immunocompetence. General Best Practice Guidelines for Immunization.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Timing and Spacing of Immunobiologics. General Best Practice Guidelines for Immunization
- 14) Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025.
- 15) Istituto Superiore di Sanità. “Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni” [https://www.iss.it/rapporti-istisan/-/asset\\_publisher/Ga8fOpve0fNN/content/id/5179385](https://www.iss.it/rapporti-istisan/-/asset_publisher/Ga8fOpve0fNN/content/id/5179385)
- 16) 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.
- 17) Circolare Regione Piemonte, Settore Prevenzione Veterinaria, prot. n. 00014667 del 16.07.2019: “Aggiornamenti sulla vaccinazione anti rabbica: profilassi pre-esposizione”.
- 18) 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.