



ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LEUCEMIE
LINFOMI E MIELOMA

Il percorso vaccinale del paziente ematologico

Tutte le informazioni utili per orientarsi



Indice

| | |
|--|----|
| Introduzione | 5 |
| Che cos'è un vaccino | 7 |
| Vaccini e vaccinazione per la prevenzione delle malattie infettive nel paziente ematologico | 13 |
| • Patologie della linea mieloide | 19 |
| • Patologie linfoproliferative e plasmacellulari | 19 |
| Nuove tecnologie vaccinali: gli esempi Covid-19 e Varicella Zoster (VZV) | 25 |
| Epatiti da virus tipo B e C: prevenzione versus eradicazione | 33 |
| Strategia vaccinale nel trapianto allogenico di cellule staminali | 41 |

Realizzato con il contributo di: prof. Luca Arcaini, prof. Paolo Corradini, dott. Antonio Giordano, dott. Corrado Girmenia, dott. Massimo Martino, prof. Livio Pagano, prof. Francesco Passamonti e di: Ing. Felice Bombaci, dott. Mario Tarricone, dott.ssa Melania Quattrociocchi – Gruppi Pazienti - AIL Pazienti.

Finito di stampare nel mese di marzo 2023.

Introduzione

Uno studio promosso dalla Società Italiana di Ematologia (SIE) tra il febbraio e il maggio 2020 e condotto su 536 pazienti con un tumore del sangue positivi al Coronavirus ha messo in evidenza un dato allarmante: il tasso di mortalità dei pazienti ematologici è stato 2,4 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale e 41,3 volte maggiore rispetto a quello osservato nei pazienti ematologici prima della pandemia.

La pandemia ha quindi portato la comunità scientifica ematologica a riconsiderare la gestione delle vaccinazioni in questa categoria di pazienti.

Questo opuscolo è dedicato ai pazienti e ai familiari ed è stato redatto con il contributo di professionisti esperti per cercare di chiarire dubbi e dare risposte alle domande più frequenti. Per tutti i contenuti siamo – come sempre – rimasti ancorati al nostro campo: siamo medici, siamo sul terreno della Scienza e non vogliamo entrare in nessun altro tipo di scelta, in nessun altro tipo di visione. Vogliamo semplicemente attenerci rigidamente a quello che deriva dalla ricerca, per il bene dei nostri pazienti.

Paolo Corradini, Presidente SIE



Che cos'è un vaccino

Il vaccino è uno strumento farmacologico che stimola il sistema immunitario a produrre anticorpi deputati a combattere i microrganismi responsabili di determinate malattie infettive. In pratica, quando ci vacciniamo, il nostro organismo impara a conoscere il responsabile dell'infezione, senza tuttavia averla contratta. Questa risposta immunitaria consente al nostro corpo di sviluppare una memoria immunologica e di innescare un meccanismo di difesa nel momento dell'incontro reale con l'agente infettivo. Tutto ciò accade molto più velocemente di quanto avverrebbe in risposta a una infezione naturale in una persona che non abbia precedentemente contratto la malattia. Le vaccinazioni rappresentano una delle più importanti conquiste della medicina moderna e sono il metodo più efficace e sicuro per combattere molte importanti malattie infettive capaci di determinare gravi complicanze. I livelli di vaccinazione raggiunti nel nostro Paese consentono infatti di continuare a garantire l'eliminazione di malattie come la difterite e la poliomielite, di ottenere un alto controllo di molte altre importanti malattie come il tetano, le meningiti, la rosolia congenita e, inoltre, stanno riducendo progressivamente il problema delle neoplasie conseguenti all'infezione da HPV (Human Papilloma Virus) e da virus dell'epatite B.

Di seguito vengono elencati i tipi di vaccino e le corrispondenti sigle.

| Tipi di vaccino | Sigle del vaccino |
|---|-------------------|
| Colera | |
| Difterite adulti e pediatrico | D e d |
| Encefalite da zecche | TBE |
| Encefalite giapponese | JE |
| Epatite A adulti e pediatrico | Ep. A |
| Epatite B adulti e pediatrico | Ep. B |
| Febbre gialla | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b | Hib |
| Herpes Zoster - vivo attenuato Herpes Zoster - sub unità | HZ-va HZ-su |
| Influenza | |
| Meningococco B | Men B |
| Meningococco C | Men C |
| Meningococco polisaccaridico quadrivalente | Men ACWY |
| Meningococco coniugato quadrivalente | Men ACWY con |
| Morbillo - parotite - rosolia | MPR |
| Morbillo - parotite - rosolia - varicella | MPRV |
| Papillomavirus umano | HPV |
| Pertosse acellulare pediatrico e adulti | aP e ap |
| Pneumococco coniugato | PCV |
| Pneumococco polisaccaridico 23 - valente | PPV-23 |
| Polio inattivato | IPV |
| Rabbia | |
| Rosolia | |
| Rotavirus | RV |
| Tetano | T |
| Tifo orale | Ty21a |
| Tifo parenterale | |
| Tubercolosi | BCG |
| Varicella | VZV |

I vaccini sono dei preparati farmacologici potenzialmente allestiti con microrganismi uccisi e quindi inattivati, agenti vivi anche se resi non patogeni, parti di essi come proteine o tossine specifiche non in grado di dare malattia ma utili alla immunizzazione. Benché il miglioramento delle misure igienico-sanitarie sia stato di grande ausilio nel processo di riduzione di alcune malattie infettive, non si può prescindere dal ruolo che le vaccinazioni hanno avuto nel far scomparire patologie pericolose e spesso invalidanti e nel raggiungere la protezione comunitaria, intesa come bene pubblico di cui tutti hanno il diritto di beneficiare. Le vaccinazioni possono essere, quindi, definite come un "intervento collettivo", riducendo il numero di individui suscettibili all'infezione e la probabilità che la stessa possa esitare in malattia, attraverso il controllo della trasmissione.

Il beneficio è pertanto duplice: diretto, cioè derivante dalla vaccinazione stessa che immunizza totalmente o parzialmente la persona vaccinata, e indiretto, in virtù della creazione di una rete di sicurezza, a favore dei soggetti non vaccinati, che riduce il rischio di contagio.

I pazienti che sono sottoposti a trattamenti chemioterapici e/o terapie immunosoppressive come ad esempio i trapiantati, possono ricevere senza pregiudizio per la salute vaccini ottenuti da microrganismi (virus, batteri) uccisi, da anatossine, da costituenti dei batteri o dei virus.

Al contrario non dovrebbero ricevere vaccini contenenti organismi ancora vitali anche se attenuati nella loro virulenza.

I pazienti con malattie ematologiche in remissione o gli altri gruppi di pazienti sopra citati, nei periodi in cui non sono sottoposti a trattamenti farmacologici possono ricevere anche i vaccini contenenti microrganismi attenuati viventi.



Vaccini e vaccinazione
per la prevenzione
delle malattie
infettive nei pazienti
ematologici

Il Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) definisce gruppi di popolazione a rischio per patologia come soggetti che «presentano determinate caratteristiche e particolari condizioni morbose che li espongono a un aumentato rischio di contrarre malattie infettive invasive e sviluppare in tal caso complicanze gravi».

L'osservatorio sull'epidemiologia della Sanità Pubblica dell'Istituto Superiore di Sanità fornisce un elenco che riporta, per ciascun vaccino, le condizioni di salute per le quali risulta indicata l'immunizzazione, considerato l'aumentato rischio in caso di infezione per questi soggetti.

Tra queste condizioni di salute ci sono certamente le patologie ematologiche, considerando sia le condizioni a carattere neoplastico sia l'ematologia non oncologica vedi ad esempio la talassemia, l'anemia falciforme o condizioni acquisite come l'intervento di asportazione della milza, importante organo del sistema immunitario.

Vaccino anti-influenzale:

obiettivo primario della vaccinazione anti-influenzale è la prevenzione delle forme gravi di influenza in particolare nelle categorie a maggiore rischio di patologia complicata.

La vaccinazione è raccomandata a tutti i soggetti oltre i sei mesi di vita nelle seguenti condizioni patologiche:

- malattie croniche dell'apparato respiratorio
- malattie dell'apparato cardio-circolatorio
- malattie metaboliche quali diabete mellito o obesità con Bmi>30 e gravi patologie associate
- **soggetti affetti da patologie neoplastiche**
- insufficienza renale/surrenalica cronica
- malattie epatiche croniche
- malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale
- **malattie ematologiche ed emoglobinopatie**
- **immunodeficienze** congenite o **acquisite** compresa l'infezione da Hiv e le forme di immunodepressione iatrogena da farmaci
- **soggetti splenectomizzati**
- **soggetti conviventi con persone appartenenti a categorie a elevato rischio.**

Vaccino anti-meningococco:

i soggetti affetti da determinate patologie sono esposti a un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva. Pertanto, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino antimeningococco coniugato:

- **emoglobinopatie quali talassemia e anemia falciforme**
asplenia funzionale o anatomica e candidati alla splenectomia in elezione
immunodepressione congenita o **acquisita** (in particolare in caso di trapianto d'organo, terapia antineoplastica o terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi)
- diabete mellito di tipo 1
- insufficienza renale/surrenalica cronica
- infezione da Hiv
- epatopatie croniche gravi
- **soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate**

Vaccino anti-pneumococcico:

la presenza di patologie predisponenti può indurre un aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- diabete mellito
- epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica
- alcolismo cronico
- soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento
- presenza di impianto cocleare
- emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia
- immunodeficienze congenite o acquisite
- infezione da Hiv
- condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia
- patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo)
- neoplasie diffuse
- trapianto d'organo o di midollo
- patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine

Vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib):

tale vaccinazione risulta raccomandata, qualora non effettuata in età infantile, nelle seguenti condizioni patologiche

- asplenia di carattere anatomico o funzionale o soggetti in attesa di intervento di splenectomia in elezione
- immunodeficienze congenite o acquisite quali deficit anticorpale in particolare in caso di deficit della sottoclasse IgG2 o soggetti Hiv positivi
- deficit del complemento
- soggetti riceventi trapianto di midollo o in attesa di trapianto di organo solido
- soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne

* in rosso le patologie di interesse ematologico

È essenziale notare che l'istituto Superiore di Sanità ha voluto evidenziare la necessità di vaccinarsi anche per chi convive con pazienti affetti da una delle patologie elencate, a sottolineare l'importanza di creare un "effetto bolla" protettivo.

I soggetti adulti affetti da neoplasie ematologiche hanno un deficit del sistema immunitario la cui gravità dipende dall'età del paziente, dal tipo di neoplasia ematologica e dall'intensità del trattamento. Nelle malattie del sangue lo stato di immunocompromissione può essere generato dalla malattia stessa che si manifesta nella riduzione della immunità mediata da cellule, ma anche dai trattamenti che vengono eseguiti ad esempio l'impiego del Rituximab (ampiamente usato nelle neoplasie dei linfociti B) il quale determina una prolungata deplezione dei linfociti B con conseguente deficit della risposta anticorpale. Altre neoplasie, come il mieloma multiplo e la leucemia linfatica cronica sono di per sé associate a un deficit dell'immunità anticorpale.

Il deficit immunitario legato alla malattia e/o al trattamento rende in taluni casi i pazienti più a rischio di contrarre malattie invasive batteriche da germi capsulati ovvero microrganismi particolarmente importanti in grado di generare severe complicanze.

Nei soggetti con neoplasie ematologiche la profilassi vaccinale ha ancora ampio margine di interesse scientifico: vi è infatti al momento ancora ridotta disponibilità di dati su vaccinazioni nei pazienti con patologie ematologiche maligne; alcune importanti variabili, legate a differenti tipi di immunodeficienze e di trattamento, rendono inoltre difficile trasferire i risultati da una popolazione ematologica ad un'altra.

Seppur vi siano ancora delle lacune in merito dunque alla profilassi vaccinale vanno delineandosi ormai raccomandazioni internazionali, soprattutto in ambito europeo, relative alle modalità di gestione dei vaccini che possono diversificarsi in relazione alla patologia specifica e al trattamento eseguito, raggiungendo dei livelli di comprovata efficacia.

Patologie della linea mieloide

Le patologie della linea mieloide possono presentare setting di leucemia acuta, di condizioni preleucemiche come nel caso della sindrome mielodisplastica e anche quadri di sindromi mieloproliferative croniche. Le terapie effettuate in pazienti affetti da queste patologie variano dalla chemioterapia standard fino a terapie mirate come inibitori di TKI e Janus Chinasi (JAK), le quali a diversi livelli possono influenzare l'efficacia della vaccinazione. I dati a disposizione sulle vaccinazioni in questi pazienti sono al momento ancora modesti. È necessario sottolineare, ad esempio, che il trattamento con inibitori di TKI aumenta il rischio di riattivazione di epatite B per cui come in altri setting è mandatorio valutare lo stato sierologico dell'HBV prima di iniziare il trattamento.

Per quanto riguarda la vaccinazione anti-pneumococcica in questi soggetti la risposta è tendenzialmente più bassa rispetto a individui sani della stessa età, mentre la risposta alla vaccinazione antinfluenzale stagionale con vaccino inattivato è simile agli adulti sani. Non ci sono al momento dati sulla vaccinazione di soggetti in trattamento con inibitori di JAK-2, ma è noto che il Ruxolitinib è associato a un aumentato rischio di infezioni in particolare per herpes zoster, pertanto è auspicabile un'ampia adesione al vaccino emergente.

Patologie Linfoproliferative e Plasmacellulari

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

Nel mieloma multiplo è documentato un aumentato rischio per tutte le infezioni batteriche, soprattutto nel primo anno successivo alla diagnosi, specie nei pazienti avviati a trattamenti con nuovi farmaci e autotrapianto di cellule staminali.

In particolare, questi soggetti hanno un'alta incidenza di malattie invasive da pneumococco (IPD). La risposta alla vaccinazione antipneumococco coniugato, seppur più bassa rispetto a soggetti sani, contribuisce a ridurre le complicanze polmonari e sistemiche meritevoli di ospedalizzazione.

Anche il rischio di influenza è aumentato nel mieloma multiplo rispetto alla popolazione generale, dati consolidati a livello internazionale mostrano un vantaggio dalla vaccinazione antinfluenzale rispetto al rischio di mortalità e ospedalizzazione. Viceversa al momento non vi sono casistiche utili a definire l'effetto protettivo della vaccinazione anti Haemophilus di tipo B.

Nel mieloma multiplo, infine, c'è un aumentato rischio di infezione da herpes zoster per la quale è presente oggi una vaccinazione a DNA ricombinante, risultata sicura per i pazienti immunodepressi ed efficace nel ridurre il rischio di infezione ma soprattutto di nevralgia post-erpetica.

Il trattamento con Rituximab o altri anticorpi monoclonali anti-CD20 nei LNH e malattie linfoproliferative in genere riduce la risposta ai vaccini, pertanto potrebbe essere vantaggioso eseguire gli stessi a sei mesi dall'ultima somministrazione, (nessuna risposta alla vaccinazione antinfluenzale durante la terapia con Rituximab, e bassa risposta (0-29%) se l'ultima dose di Rituximab è stata eseguita entro i 6 mesi).

In ogni caso la condizione ematologica specifica va sempre approfondita e l'indicazione vaccinale deve essere impostata dallo specialista che ha in cura il paziente concordando il percorso vaccinale con il medico vaccinatore.

Nella valutazione bisogna tener conto del trattamento eseguito valutando una serie di fattori, tra cui il bersaglio biologico del farmaco utilizzato (meccanismo e durata dell'effetto sul sistema immunitario), nonché la conseguenza dell'utilizzo di terapie combinate, che possono contribuire alla natura e durata dell'immunodepressione.

La decisione di raccomandare o meno un vaccino nel caso delle malattie linfoproliferative dipenderà dunque da caso a caso, considerando rischi e benefici, in base a condizione immunologica, bersaglio farmacologico e tempistiche terapeutiche utilizzate.

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

| Vaccino | Patologia/terapia | Timing | | Indicazioni e dosi |
|--------------|---|-----------------|------------------|---|
| | | pre trattamento | post trattamento | |
| Meningococco | Leucemie acute | | x | <ul style="list-style-type: none"> Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione Meningococco ACW135Y: 2 dosi di vaccino coniugato ACWY, a distanza di almeno 8 l'uno dall'altro e rivaccinazione con 1 dose ogni 5 anni Meningococco B: numero di dosi secondo scheda tecnica |
| | Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo | x | x | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale o 6 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento |
| | Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche | x | | Vaccinare alla diagnosi |
| Influenza | Leucemie acute | | x | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione annuale (1 dose) Usare solo vaccini inattivati. Vaccinare prima della terapia o, se la vaccinazione è fattibile durante la chemioterapia, prendere in considerazione la vaccinazione direttamente dopo il ciclo anziché poco prima del ciclo successivo |
| | Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche | x | x | |
| | Anticorpi anti CD 20 | | x > 6 mesi | Posticipare la vaccinazione almeno 6 mesi dopo la fine della terapia |
| | Checkpoint Inhibitors | x | | Vaccinare prima possibile |

| Vaccino | Patologia/terapia | Timing | | Indicazioni e dosi |
|---------------------------|---|-----------------|------------------|---|
| | | pre trattamento | post trattamento | |
| Tetano-difterite-pertosse | Leucemie acute | | x | <ul style="list-style-type: none"> Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione. previa valutazione titolo anticorpale anti tetano: <ul style="list-style-type: none"> - ripetere ciclo primario (3 dosi: 1 dose di dTap e 2 dosi di dT) - somministrare 1 dose booster di dTap |
| | Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo | x | x | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale previa valutazione titolo anticorpale antitetano o 6 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento previa valutazione titolo anticorpale antitetano Vaccinazioni: come sopra |
| | Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche | x | | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinare alla diagnosi, previa valutazione titolo anticorpale antitetano Vaccinazioni: come sopra |
| Pneumococco | Leucemie acute | | x | <ul style="list-style-type: none"> Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione. Vaccinazione sequenziale PCV13 (1 dose) seguito da PPSV23 (1 dose) almeno 8 settimane più tardi, rivaccinazione con una dose di PPSV23 dopo 5 anni |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---------------|---|
| Pneumococco | Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo | x | x | <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale • o 3 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento • Vaccinazione sequenziale |
| | Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche | x | | <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinare alla diagnosi • Vaccinazione sequenziale |
| | Anticorpi anti CD 20 | | x > 6 mesi | <ul style="list-style-type: none"> • Posticipare la vaccinazione almeno 6 mesi dopo la fine della terapia • Vaccinazione sequenziale |
| | Checkpoint Inhibitors | x | | <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinare prima possibile • Vaccinazione sequenziale |
| Haemophilus influenzae tipo b (Hib) | Leucemie acute | | x | <ul style="list-style-type: none"> • Nel post trattamento e solo in chi ottiene una remissione • 1 dose di vaccino coniugato Hib |
| | Linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo | x | x | <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinare prima dell'inizio della terapia se si applica iniziale programma osservazionale • o 6 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento |
| | Neoplasie mieloproliferative croniche, sindromi mielodisplastiche | x | | Vaccinare alla diagnosi |



Nuove tecnologie
vaccinali:
gli esempi Covid-19
e Varicella Zoster (VZV)

Il Covid-19

Covid-19 è l'acronimo dell'inglese COronaVirus Disease 19. Si tratta di un'infezione respiratoria causata da un virus denominato SARS-CoV-2 appartenente alla famiglia dei coronavirus e identificato nel 2019.

Le attuali evidenze suggeriscono che il SARS-CoV-2 si diffonde da persona a persona per contatto stretto con persone infette, attraverso secrezioni della bocca e del naso (goccioline di saliva e/o secrezioni respiratorie) e in modo indiretto, attraverso oggetti o superfici contaminate.

I sintomi di Covid-19 variano sulla base della gravità della malattia, dall'assenza di sintomi (essere asintomatici) alla presenza di febbre, tosse, mal di gola, mal di testa, rinorrea, astenia e dolore muscolare e nei casi più gravi, polmonite, insufficienza respiratoria fino allo shock per infezione con potenziale rischio di morte.

Di seguito i punti principali delle linee guida redatte dalla SIE (Società Italiana di Ematologia) e dal GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo) riguardanti la vaccinazione per COVID-19 nei soggetti con malattie del sangue e sottoposti a trapianto di cellule staminali:

la *vaccinazione per COVID-19* è raccomandata per i pazienti con malattie del sangue oncologiche, non oncologiche e per i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche o altra terapia cellulare (come, ad esempio, il trattamento con cellule CAR T).

Gli enti regolatori ritengono sicuri e maggiormente efficaci nei soggetti immunocompromessi i vaccini ad mRNA ovvero vaccini costituiti da una parte di codice genetico del virus in grado di fornire le istruzioni per produrre una limitata quantità di proteina spike, utilizzata dal SARS-CoV2 per penetrare nelle cellule umane. Dopo l'iniezione il sistema immunitario impara a riconoscere

l'agente infettivo stimolando la produzione di anticorpi specifici. Questi, dopo la seconda dose di vaccino, saranno in grado di bloccare la penetrazione del virus agendo proprio sulla proteina che lo circonda come un involucro e che utilizza per entrare nelle cellule sane. Poiché, come spiegato, il vaccino non contiene il virus, esso può essere somministrato in totale sicurezza anche nei pazienti onco-ematologici, immunodepressi, in terapia o trapiantati.

Nei pazienti con neoplasia ematologica si consiglia la vaccinazione preferibilmente all'esordio della malattia con ciclo vaccinale da completare, se possibile, almeno 2-4 settimane prima dell'inizio di una qualsiasi terapia immunosoppressiva o cito riduttiva. Tuttavia, la vaccinazione per SARS CoV-2 non dovrà rappresentare motivo di ritardo terapeutico nei casi di malattia aggressiva che richieda trattamento urgente.

Nei casi in cui il paziente sia già in trattamento con chemioterapia fortemente mielosoppressiva o con farmaci come anticorpi anti CD20, anti CD 22 e CAR T, è preferibile rinviare la vaccinazione a 6 mesi dopo la sospensione di tali terapie, considerando la disponibilità farmacologica attuale di immunoprofilassi passiva (anticorpi monoclonali anti-spike).

Nei pazienti sottoposti a trattamenti con chemioterapia moderatamente mielosoppressiva, e trattamenti prolungati con steroidi, inibitori delle tirosin chinasi, agenti ipometilanti, inibitori del proteosoma, agenti immunomodulanti, la vaccinazione andrà effettuata appena possibile anche durante il periodo di somministrazione di tali terapie.

Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali la vaccinazione è consigliata a partire da 3 mesi dal trapianto in base al trattamento immunosoppressivo in atto, così come nel trapianto autologo.

Per quanto riguarda i donatori di cellule staminali, questi potranno essere vaccinati sia con vaccino ad mRNA che con vaccino a vettore virale, anche a ridosso della donazione.

La vaccinazione per SARS CoV-2 è indicata anche nei soggetti che hanno già contratto COVID-19 in forma sintomatica o asintomatica in quanto la vaccinazione sembra migliorare l'immunizzazione derivante dalla pregressa infezione.

Considerando che l'entità della risposta alla vaccinazione non è prevedibile è importante che i pazienti continuino a rispettare le regole igieniche e di distanziamento sociale finalizzate alla prevenzione del contatto con SARS CoV-2.

Per i pazienti che, per vari motivi, non hanno effettuato la vaccinazione anti COVID-19, ed anche per coloro che l'hanno effettuata ma che potrebbero avere una risposta vaccinale non ottimale è fortemente raccomandata la vaccinazione dei familiari e dei conviventi dei pazienti al fine di contenere le possibilità di contagio.

Si sottolinea nuovamente che, in base alle attuali conoscenze, l'avvenuta vaccinazione non dovrà rappresentare una garanzia di non contagiosità; pertanto, le misure di igiene e distanziamento sociale dovranno comunque essere mantenute.

Le uniche controindicazioni attualmente registrate sono le allergie di tipo anafilattico (cioè le reazioni allergiche di severità tale da mettere in pericolo la vita del paziente), a una componente del vaccino. Si tratta di una possibilità molto remota che esiste sempre quando si somministra un farmaco, anche un semplice analgesico. Per questo motivo, nei soggetti con precedenti esperienze di anafilassi, il vaccino deve essere somministrato in un contesto ospedaliero o in un presidio sanitario, perché il medico avrà sempre a disposizione gli strumenti necessari per far fronte alla eventuale reazione allergica.

L'Herpes Zoster (HZ)

L'Herpes Zoster è una patologia debilitante causata dallo stesso virus della Varicella Zoster, che resta latente a livello dei gangli dei nervi sensoriali e può riattivarsi anche a distanza di molti anni dall'infezione primaria. L'incidenza dell'Herpes Zoster aumenta notevolmente con l'avanzare dell'età ed è direttamente correlata al decadimento della risposta immunologica.

La localizzazione più frequente è a livello toracico, con rash cutaneo e nevralgia, solitamente limitati ad un emilato del corpo o a fascia (il termine "zoster" in greco significa infatti "cintura"). Esistono anche altre localizzazioni come quella oftalmica che coinvolge la branca omonima del nervo trigemino (parte alta del volto); può essere particolarmente dolorosa e rappresenta la localizzazione più frequente in età avanzata.

I pazienti affetti da malattie del sangue hanno un maggior rischio di riattivazione dell'Herpes Zoster. In particolare, i pazienti affetti da mieloma sono quelli che hanno la probabilità di

sviluppare un'infezione quattro volte superiore rispetto al resto della popolazione.

Le possibilità di prevenire l'Herpes Zoster sono:

- l'uso in profilassi di antivirali: sono molto efficaci e ben tollerati
- Il vaccino vivo attenuato: molto efficace e ben tollerato che si somministra con una sola dose, ma non è indicato per i pazienti immunocompromessi
- Il vaccino ricombinante adiuvato (RZV): un vaccino tecnologicamente più avanzato, molto efficace anche nella popolazione generale e addirittura più efficace del virus vivo attenuato.

Per quest'ultimo sono necessarie due somministrazioni a distanza di 2 mesi. Nei pazienti con malattie ematologiche al di sopra dei 18 anni, con due somministrazioni si ha un'efficacia complessiva del 70% nel prevenire l'infezione e del 90% nel prevenire la nevralgia post-erpetica. Il vaccino RZV è basato su un antigene che è presente sulla superficie del virus, ed è prodotto in gran quantità con un sistema di biologia molecolare ricombinata. Viene associato ad un adiuvante, ossia una sostanza che ne rende più immunogena l'attività.

Gli studi dimostrano una buona tollerabilità del vaccino ed evidenziano come il vaccino sia raramente causa di un evento avverso.

La vaccinazione contro Varicella Zoster nel paziente ematologico

- indicato in pazienti con età > 18
- due dosi a distanza di due mesi
- efficacia > 70% nel prevenire l'infezione, oltre 90% nel prevenire la neuropatia post-erpetica
- efficacia ridotta nei pazienti affetti da malattie linfoproliferative in trattamento con anticorpi anti CD 20 e bruton chinasi inibitori, oltre che nel primo anno dopo il trapianto di cellule staminali
- particolarmente indicato nei pazienti affetti da mieloma multiplo per la fragilità intrinseca e per i farmaci a cui il paziente si sottopone



Epatiti da virus tipo B e C:
prevenzione *versus*
eradicazione

Le epatiti virali sono annoverate fra le più importanti malattie infettive nel mondo. L'infezione da HBV è presente in modo diffuso: circa un terzo della popolazione mondiale è stato esposto al virus e si stima che 350 milioni di persone ne siano cronicamente affette.

L'Organizzazione mondiale della Sanità calcola che circa il 3% della popolazione mondiale sia attualmente affetto da infezione da HCV, per un totale di 120-170 milioni di persone.

In Europa, circa 23 milioni di persone sono affette dai virus dell'epatite B (HBV) o C (HCV).

In Italia

In Italia, il quadro epidemiologico delle epatiti da virus B (HBV) e da virus C (HCV) è notevolmente cambiato negli ultimi tre decenni, con una diminuzione sia delle nuove infezioni. I motivi di tali cambiamenti sono sia di carattere generale (miglioramento delle condizioni socio-economiche) che specifici:

- la vaccinazione anti-epatite B dei nuovi nati, degli adolescenti e dei gruppi a rischio;
- l'uso crescente negli anni di materiale medico monouso e una maggiore attenzione nelle precauzioni universali;
- test di screening maggiormente sensibili degli emocomponenti e messa in atto di procedure standardizzate.

L'epatite B

È causata da un virus a DNA appartenente al genere degli Orthohepadnavirus della famiglia degli Hepadnaviridae. È uno dei virus più infettivi al mondo e può evolvere secondo differenti decorsi clinici, in ragione della carica virale e della diversa reazione immunitaria dell'ospite infettato.

Nei soggetti immunologicamente più reattivi l'infezione da HBV causa epatite acuta, che rappresenta la conseguenza biologica del tentativo dell'organismo di liberarsi dal virus. In un'altra parte dei pazienti, l'infezione evolve in modo sub-clinico verso la cronicizzazione, senza causare la malattia.

La vaccinoprofilassi di massa anti HBV, iniziata in Italia nel 1991 nei neonati e dodicenni, limitata ai soli neonati a partire dal 2003, ha profondamente mutato lo scenario epidemiologico e clinico dell'epatite B in Italia.

Tali soggetti, infatti, rappresentano un'area immunizzata e, quindi, protetta contro l'infezione acuta e cronica da HBV. A questi fanno da contraltare i circa 600.000 portatori di infezione cronica, per lo più contratta in età pediatrica, un terzo dei quali ha anche una malattia epatica HBV dipendente. Si calcola che non più di 20.000 pazienti siano in trattamento anti-HBV.

Nell'ambito della rimanente popolazione italiana che non è stata immunizzata dal 1991, esistono diversi milioni di individui naturalmente immunizzati contro HBV come conseguenza di infezioni pregresse e spontaneamente guarite e molti milioni di individui che invece, privi di protezione anticorpale, sono suscettibili alla infezione HBV.

Tra questi, nell'ultimo decennio si è registrato un crescente numero di nuovi casi di infezione acuta, per lo più sessualmente trasmessa.

A differenza dell'infezione acuta, che in epoca prevaccinale prevaleva tra i giovani adulti e aveva un andamento severo solo in una piccola minoranza dei casi, l'infezione nell'adulto maturo o anziano, che oggi prevale, ha spesso un andamento clinico severo, che in alcuni pazienti richiede trattamento con farmaci ad attività antivirale diretta (analoghi nucleotidici/nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa).

Un ulteriore elemento da considerare consiste nella numerosità dei diversi genotipi di HBV

che oggi si conoscono, ognuno dei quali dotato di caratteristiche profondamente differenti in relazione a: capacità infettiva, cancerogenicità, sensibilità a farmaci ecc.

Strategie di gestione del paziente immunodepresso

- Terapia empirica ovvero una terapia antivirale precoce monitorando DNA virale e transaminasi nei portatori inattivi e occulti a cadenza mensile (fase precoce di immunosoppressione), o ogni tre mesi (fase tardiva) nei primi 6-12 mesi di terapia, e ogni 3-6 mesi successivamente. Questa strategia viene praticata nel caso di rischio riattivazione <10%
- Profilassi: pazienti giudicati ad alto rischio di riattivazione (>10% dei casi), sia potenziali portatori occulti che portatori inattivi. Terapia a partire da una settimana prima dell'avvio di terapia immunosoppressiva, da proseguire per almeno 12-18 mesi dal termine della terapia.
- Terapia: pazienti con infezione cronica con terapia da proseguirsi a tempo indeterminato.

L'Epatite C

Sebbene l'infezione HCV sia endemica, la sua distribuzione geografica varia considerevolmente: l'Africa e l'Asia sono le aree di maggiore prevalenza, mentre in America, Europa occidentale e settentrionale e Australia la malattia è meno presente. Negli ultimi 20 anni, l'incidenza è notevolmente diminuita nei Paesi occidentali, per una maggior sicurezza nelle trasfusioni di sangue e per il miglioramento delle condizioni sanitarie; tuttavia, in Europa l'uso di droghe per via endovenosa è diventato il principale fattore di rischio per la trasmissione di HCV.

Nel nostro Paese, si stima che i pazienti portatori cronici del virus HCV siano oltre un milione, di cui 330.000 con cirrosi. L'Italia ha il triste primato in Europa per numero di soggetti HCV positivi e mortalità per tumore primitivo del fegato. Le regioni del Sud sono in particolare le più colpite. Da un punto di vista genotipico, la variabilità di HCV è estremamente elevata, in quanto la differenza tra i 7 genotipi conosciuti supera il 50% e ciò comporta differenze sostanziali anche da un punto di vista terapeutico.

Strategie di gestione del paziente immunodepresso

Ad oggi non è stato sviluppato un vaccino per il virus dell'epatite C, ma esistono dei farmaci chiamati agenti antivirali ad azione diretta che raggiungono la eradicazione del virus nella totalità dei pazienti.

La comunità scientifica italiana ha sempre avuto un particolare interesse per le relazioni tra il virus dell'epatite C, i linfomi e le terapie antivirali dal momento che questi agenti antivirali possono agire anche contro la malattia linfoproliferativa.

Da uno studio si osserva che tutti i pazienti con linfoma, trattati con un agente antivirale, hanno avuto una risposta in termini di eradicazione della malattia epatica. Una buona percentuale di pazienti (circa $\frac{1}{4}$) ha avuto una risposta completa contro il linfoma e circa la metà ha documentato una remissione parziale della malattia neoplastica.



Strategia vaccinale
nel trapianto allogenico
di cellule staminali

Il miglioramento delle procedure terapeutiche e delle misure di supporto ha reso possibile che sempre più soggetti possano accedere al trapianto di cellule staminali ematopoietiche per il trattamento di patologie oncologiche ed immunologiche; i soggetti trapiantati sono ad alto rischio di sviluppare alcune infezioni prevenibili con la vaccinazione: generalmente questo rischio è più alto dopo un trapianto allogenico piuttosto che dopo un trapianto di cellule staminali autologhe specialmente a causa della gestione relativa alla complicità più frequente e temuta: la malattia da trapianto verso l'ospite (GVHD).

Quattro fattori concorrono nel determinare lo stato di immunodeficienza:

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

L'immunosoppressione risulta essere più profonda nel primo periodo post-trapianto mentre la ricostituzione di una immunità più o meno normale può richiedere un tempo lungo fino a tre anni, in assenza di complicanze specifiche e/o utilizzo prolungati di immunosoppressori. Anche nel trapianto autologo la malattia di base e le alte dosi di chemioterapia possono contribuire a eliminare la immunità precedentemente acquisita infatti i titoli anticorpali post-vaccinali diminuiscono e circa il 50% dei pazienti diventa sieronegativo già a distanza di un anno nei confronti del tetano e della poliomielite. La maggior parte entro 3-5 anni perde la protezione

acquisita nei confronti di morbillo, parotite e rosolia. L'immunità dopo il trapianto deve essere almeno parzialmente ricostituita per poter ottenere con la vaccinazione una risposta protettiva. In generale, le cellule T in grado di rispondere ai nuovi antigeni vengono generate 6-12 mesi dopo il trapianto, prima nei bambini piccoli e più tardi negli adulti, per cui oggi è ben definito il momento più opportuno per eseguire la vaccinazione. Il recupero della capacità immunitaria è più veloce nel trapianto autologo rispetto al trapianto allogenico non essendovi la riduzione dell'attività immunitaria legata alla reattività biologica tra donatore e ricevente (GVHD) e alla terapia immunosoppressiva somministrata dopo un trapianto per prevenire e trattare la GVHD. È riconosciuto che la risposta ai vaccini varia a seconda del tipo di trapianto (allogenico, autologo) e del tipo di sorgente staminale (midollo, cordone, sangue periferico), nello specifico i pazienti riceventi cellule staminali allogeniche vengono ritenuti come "soggetti mai esposti" ad una qualunque forma vaccinale, standardizzando e uniformando così gli interventi di prevenzione in questo setting. Nel merito della risposta immunologica in questa categoria di pazienti è utile valutare i titoli anticorpali periodicamente (generalmente ogni 5 anni secondo linee guida internazionali) al fine di stabilire eventuali modifiche al percorso vaccinale delineato. I riceventi di cellule staminali devono iniziare un programma di immunizzazione come parte integrante della normale terapia post-trapianto, da sviluppare con le modalità descritte dai piani vaccinali nazionali. Inoltre, anche in questo caso specifico, è fortemente raccomandato vaccinare i conviventi dei soggetti trapiantati in particolare per influenza, pertosse, morbillo, rosolia, parotite e varicella. Alla fine di questo nostro breve excursus è opportuno ricordare che le raccomandazioni internazionali non riportano differenze nella schedula vaccinale tra i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe piuttosto che allogeniche tuttavia le evidenze scientifiche sono state raccolte per lo più nei pazienti sottoposti ad allotrapianto che hanno una immunodepressione più profonda e prolungata rispetto al trapianto autologo per il quale alcuni autori suggeriscono la possibilità di eseguire test di immunità anticorpale residua al fine di orientare al meglio il programma vaccinale.

| Vaccino | Intervallo post-trapianto | Dosi / Richiami |
|-------------------------------------|----------------------------|---|
| Difterite-Tetano-Pertosse (DTPa) | 6-12 mesi | 3 dosi + dose booster |
| Epatite B | 6-12 mesi | 3 dosi+ dose booster |
| Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) | 24 mesi | 2 dosi |
| Varicella Zoster (VZV) | 24 mesi | 2 dosi a distanza di due mesi |
| Poliovirus | 6 mesi | 3 dosi + dose booster |
| Papillomavirus | 6-12 mesi | 2 o 3 dosi a seconda della schedula vaccinale |
| Pneumococco | 6 mesi | 3 dosi +dose booster |
| Haemophilus influenzae tipo b (Hib) | 6 mesi | 3 dosi + dose booster |
| Meningococco ACW135Y | 6-12 mesi | 2 dosi |
| Meningococco tipo B | 6-12 mesi | 2 dosi |
| Influenza (HN) | A partire da 4 mesi in poi | Ripetere ogni anno |

Raccomandazione per il percorso vaccinale nel paziente sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali.



L'AIL per i pazienti

Da più di 50 anni AIL è al fianco dei malati.

La mission di AIL è promuovere e sostenere la ricerca scientifica per la cura delle leucemie, dei linfomi e del mieloma; assistere i pazienti e le famiglie accompagnandoli in tutte le fasi del percorso attraverso la malattia con servizi adeguati alle loro esigenze; migliorare la qualità di vita dei malati e sensibilizzare l'opinione pubblica alla lotta contro le malattie del sangue.

Finanzia la ricerca

sulle leucemie, i linfomi, il mieloma e le altre malattie del sangue.

Sostiene il Gimema

Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto, fondazione no-profit per lo sviluppo e la promozione della ricerca scientifica che opera per identificare e divulgare i migliori standard diagnostici e terapeutici per le malattie ematologiche.

Organizza il servizio di cure domiciliari

per evitare il ricovero in ospedale a tutti i pazienti che possono essere curati nella propria casa con l'aiuto di familiari e amici.

Collabora a sostenere le spese

per assicurare il funzionamento dei Centri di Ematologia e di Trapianto di Cellule Staminali, per realizzare o ristrutturare ambulatori, day hospital, reparti di ricovero, per acquistare apparecchiature all'avanguardia e per finanziare personale sanitario che consenta il buon funzionamento delle strutture.

Aiuta i pazienti e i loro familiari

offrendo servizi per affrontare al meglio il percorso di cura della malattia.

Realizza le case AIL

vicine ai maggiori Centri di ematologia. Case di accoglienza pensate per ospitare i pazienti non residenti che devono affrontare lunghi periodi di cura, assistiti dai propri familiari.

Sostiene scuole e sale gioco in ospedale

per consentire a bambini e ragazzi di non perdere il contatto con la realtà esterna, di continuare regolarmente gli studi e non trascurare l'importanza del gioco grazie alla presenza e al sostegno psicologico di operatori e volontari.

Contribuisce alla formazione e all'aggiornamento

di medici, biologi, infermieri e tecnici di laboratorio attraverso l'erogazione di borse di studio, prestazioni professionali e contratti di lavoro a tempo determinato e indeterminato.

Offre servizi di ascolto e consulenza

di tipo ematologico, psicologico e sui diritti attraverso il numero verde 800.22.65.24, attivo tutti i giorni, a cui rispondono esperti di AIL. Inoltre, è attivo lo Sportello Sociale, un servizio di informazione e consulenza che ha lo scopo di offrire supporto sui temi dei diritti civili e sociali ai pazienti di malattie ematologiche e ai loro familiari.

Informa e tutela i pazienti attraverso i "Gruppi Pazienti"

È importante condividere la propria esperienza con altre persone che stanno vivendo una situazione analoga: per questo i Gruppi AIL Pazienti, struttura interna ad AIL, composti esclusivamente da pazienti, ex pazienti e loro familiari, sono un punto di riferimento per i pazienti che abbiano necessità di informazione, di sostegno e la voglia di far ascoltare la propria voce.

Attraverso i Gruppi Pazienti:

- AIL è presente nei punti di ascolto e di partecipazione attivati dalle istituzioni al fine di proporre idee e soluzioni finalizzate a migliorare la qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari.
- Organizza seminari informativi sulle diverse patologie destinati ai pazienti e ai loro familiari. I seminari sono una importante occasione di incontro, di informazione e di dialogo con i medici e altri pazienti e loro familiari che stanno affrontando lo stesso percorso di cura. I seminari sono inoltre uno spazio per fare domande dirette agli specialisti e ottenere informazioni sempre aggiornate sulle patologie. Le registrazioni audio video dei seminari sono disponibili, per essere rivisti anche successivamente, sul canale YouTube AIL Gruppi Pazienti.

Visita il sito ail.it e pazienti.ail.it

con il contributo incondizionato di



con il patrocinio di



Via Casilina, 5 – 00182 Roma
tel. 06 /7038601
www.ail.it