

Le vaccinazioni nei bambini e adolescenti sottoposti a TCSE o TOS

Lucia Di Maio¹, Maria Giuseppina De Gaspari²

1. Pediatra di famiglia, Bernareggio, ASST Brianza;

2. Pediatra CV Gorgonzola, ASST Melegnano.

Publicato su Ricerca&Pratica 2023; 39: 84-8. Per gentile concessione delle autrici.

Introduzione

Negli ultimi anni presso i Centri vaccinali si è assistito a un aumento delle richieste di vaccinazione in bambini e adolescenti sottoposti a trapianto di organo solido (TOS) o di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), quest'ultimo eseguito per il trattamento di patologie ematologiche, metaboliche, ma talvolta anche utilizzato in alcuni tumori solidi.

Le malattie prevenibili con le vaccinazioni (come l'influenza e la malattia da pneumococco) causano ancora notevole morbilità e mortalità nei pazienti sottoposti a TOS e in chi ha ricevuto un TCSE^{1,2}. 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^{3,4}.

È importante definire la schedula delle vaccinazioni sulla base dello stato di immunosoppressione e di immunoricostituzione.

I soggetti sottoposti a TOS necessitano di una terapia immunosoppressiva a vita, ma non hanno effettuato un regime di condizionamento, come invece avviene nel TCSE, che porta all'annullamento della memoria immunologica delle precedenti vaccinazioni⁵. In qualunque caso, è sempre importante immunizzare, in conformità con le attuali linee guida, sebbene i livelli di protezione raggiunti dalle vaccinazioni potrebbero non essere ottimali⁶.

Vaccinazioni nei pazienti candidati a TOS

I pazienti candidati a TOS dovrebbero essere vaccinati il prima possibile nel corso della loro malattia in quanto i vaccini risultano essere più immunogeni prima del trapianto. La terapia immunosoppressiva post trapianto, infatti, potrebbe diminuire la risposta al vaccino. In casi particolari è possibile procedere con schedule accelerate e usare i tempi minimi previsti⁵.

Tutti i vaccini (inattivati, a subunità, ricombinanti, polisaccaridici, coniugati, tossoidi), ove possibile, devono essere completati entro 2 settimane dal trapianto, compresi i vaccini vivi attenuati, che non potranno più essere somministrati dopo il trapianto (tabella I)⁷⁻⁹. Sebbene sia auspicabile terminare il calendario vaccinale prima del trapianto, qualora non fosse possibile, i vaccini inattivati sono generalmente sicuri dopo TOS.

Mentre il momento ottimale per somministrare i vaccini dopo il trapianto non è noto, la maggior parte dei centri riprende le vaccinazioni a intervalli circa 3-6 mesi dall'intervento. La risposta immunitaria è influenzata dalla terapia immunosoppressiva e dal dosaggio dei farmaci effettuata dopo il trapianto. La sieroconversione dovrebbe essere documentata da test sierologici eseguiti almeno 4 settimane dopo la vaccinazione. Tuttavia, la sierologia potrebbe non essere una misura accurata dell'immunità nei pazienti post-trapianto³.

MPR e varicella

Nei neonati che devono essere sottoposti a trapianto, il vaccino morbillo-parotite-rosolia (MPR) può essere anticipato in caso di necessità a partire dai 6 mesi di età, mentre quello contro la varicella (di cui andrebbero somministrate 2 dosi a distanza di 4 settimane) può essere somministrato già a partire dai 9 mesi di età. Tuttavia, se al compimento dell'anno di età il trapianto non è ancora avvenuto e non è previsto entro 4 settimane, la vaccinazione deve essere ripetuta. Se dopo la vaccinazione non si è verificata la sieroconversione, la dose di vaccino può essere ripetuta una volta se il tempo lo consente⁷. Gli emoderivati (es. le immunoglobuline) possono interferire con la risposta ai vaccini vivi, ragione per cui tra l'infusione di emoderivati e la vaccinazione MPR e varicella devono trascorrere circa 3 mesi. Due vaccini vivi (ad es. MPR e Varicella) possono essere somministrati nello stesso giorno; nel caso non fosse possibile, il secondo il vaccino vivo attenuato deve essere somministrato ≥ 28 giorni dopo il primo⁷.

Influenza

In età pediatrica i vaccini antinfluenzali autorizzati sono il vaccino inattivato i.m. e lo spray nasale, vivo attenuato. Quest'ultimo è controindicato dopo il trapianto e può essere somministrato prima a patto che trascorrono almeno due settimane tra la vaccinazione e l'intervento.

Poiché il vaccino antinfluenzale è raccomandato ogni anno, la tempistica di vaccinazione è un fattore da considerare. Il vaccino somministrato nei primi 6 mesi dopo il trapianto potrebbe essere scarsamente immunogeno, ma è improbabile che comporti rischi. Non vaccinare può, invece, determinare una vulnerabilità a infezioni potenzialmente caratterizzate da alta morbilità e mortalità.

Epatite A

Prima di un trapianto di fegato è consigliata la vaccinazione anti-epatite A, il prima possibile, se il trapianto fosse programmato nel primo anno di vita.

La vaccinazione può essere già praticata a partire dai 6 mesi (off label sotto i 6 mesi) e comunque anche dopo il trapianto, se impossibile in precedenza, pur nell'ipotesi di una risposta anticorpale più limitata⁷.

Pneumococco

Sono disponibili due formulazioni principali: un vaccino coniugato e uno polisaccaridico 23-valente. L'indicazione è di eseguire due dosi con il vaccino coniugato e dopo 8 settimane una dose con il polisaccaridico⁷.

Papillomavirus (HPV)

Sono disponibili dati limitati sull'immunogenicità del vaccino antipapillomavirus nel contesto post-trapianto. In coloro che soddisfano le indicazioni per la vaccinazione dovrebbe essere completato il ciclo primario di tre dosi prima del trapianto. Tuttavia, se tutte le dosi non sono state completate prima del

Tabella I. Raccomandazioni sulla vaccinazione dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto d'organo solido (TOS) (modificata da Danziger-Isakov L et al.⁷).

Vaccine	Inactivated/live attenuated (I/LA)	Recommended before transplant	Recommended after transplant	Evaluate for serologic response
Influenza	I	Yes	Yes	No
Hepatitis B	I	Yes	Yes	Yes
Hepatitis A ^(a)	I	Vedi note	Yes	Yes
Pertussis	I	Yes	Yes	No
Diphtheria	I	Yes	Yes	No
Tetanus	I	Yes	Yes	Yes
Inactivated Polio vaccine	I	Yes	Yes	No
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B ^(b)	I	Yes	Yes	Yes
Pneumococco (vaccino coniugato)	I	Yes	Yes	No
Pneumococco (vaccino polisaccaridico)	I	Yes	Yes	No
<i>Neisseria meningitidis</i> (ACYW)	I	Yes	Yes	No
<i>N meningitidis</i> B	I	Yes*	Yes*	No
Human papillomavirus (HPV)	I	Yes	Yes	No
Varicella (live attenuated)	LA	Yes	No	Yes
Rotavirus	LA	Yes	No	No
Measles/Mumps/Rubella	LA	Yes	No	Yes

(a) Monitoring indicated only if ongoing risk for exposure, for example with planned travel to high-risk areas.

(b) Serologic assessment recommended if available. *Haemophilus influenzae* vaccine-induced anticapsular (polyribosylribitol phosphate) antibodies greater than 0.15 mg/L is considered protective in the general population.

trapianto, le dosi aggiuntive possono essere riprese a partire da 3-6 mesi dopo il trapianto⁹.

Vaccinazioni nei pazienti candidati a TCSE

I pazienti sottoposti a TCSE vanno incontro ad un regime di condizionamento con farmaci chemioterapici ad alte dosi, eventualmente associati a radioterapia, che determina un azzeramento della memoria immunologica verso eventuali precedenti vaccinazioni effettuate.

Questo comporta la necessità di ri-vaccinare completamente questi bambini non appena possibile nel post trapianto ponendo attenzione ad alcune particolari situazioni¹⁰⁻¹³.

1. *Graft versus Host Disease*: si consiglia di posporre le vaccinazioni in presenza di terapia con prednisone >0,5 mg/Kg come parte di una politerapia; se tale terapia viene prolungata per più di tre mesi si consiglia a quel punto di effettuare comunque i vaccini inattivati in considerazione del rapporto rischio-beneficio.
2. *Rituximab*: riduce la risposta anticorpale soprattutto ai vaccini di tetano e influenza. In ogni caso si raccomanda in generale di attendere 6 mesi dalla somministrazione di Rituximab prima di riprendere il calendario vaccinale.
3. *Immunoglobuline*: l'infusione di immunoglobuline non inibisce la risposta immune ai vaccini inattivati mentre la riduce per i vaccini vivi attenuati, pertanto si raccomanda di attendere ove possibile dai 3 agli 8 mesi dopo l'ultima infusione di Ig.

La valutazione della risposta anticorpale non è raccomandata salvo alcuni casi specifici, ad esempio in pazienti che hanno fattori predittivi di scarsa risposta (GVHD severa, utilizzo pregresso di rituximab). Si consiglia in generale il controllo della risposta al vaccino anti-pneumococcico 1 mese dopo la terza o quarta dose, così come la risposta al vaccino anti-epatite B 1 mese dopo l'ultima dose. Ogni 4-5 anni sarebbe inoltre raccomandato controllare l'immunità anche per morbillo, tetano, difterite e poliomielite.

Difterite-tetano-pertosse

Esistono due formulazioni: un vaccino DTPa a uso pediatrico con un contenuto più elevato di tossoidi difterico e pertossico, utilizzato fino ai 7 anni non compiuti e un vaccino con dosaggio ridotto di entrambi i tossoidi, dTpa, raccomandato per le età successive. Nei pazienti sottoposti a TCSE, indipendentemente

dall'età, è consigliato l'utilizzo della prima tipologia, per potenziarne la risposta immunitaria.

La vaccinazione anti-tetano e difterite è risultata efficace dopo 3 dosi con una risposta variabile dall'85 al 100%. Non sembra esservi differenza tra la somministrazione precoce e quella tardiva ed è scarsamente influenzata dalla presenza di GVHD, o dall'intensità del condizionamento.

Lo schema è quello di routine anche per i trapiantati: 3 dosi con ciclo 0-2-6 mesi¹⁴.

Poliomielite

Le linee guida, nell'ottica di garantire una protezione stabile, raccomandano 3 dosi di antipoliomielite con vaccino inattivato (IPV), più immunogeniche rispetto alla singola dose. La vaccinazione contro la poliomielite si è dimostrata efficace con un tasso di risposta dall'80 al 100% dopo 3 dosi somministrate a 6 mesi dal trapianto. Anche in questo caso non vi è differenza nella risposta tra la somministrazione precoce e quella tardiva. Si raccomanda l'utilizzo del vaccino inattivato, mentre quello orale è sconsigliato per il rischio di poliomielite paralitica (sebbene esso sia ben descritto per i pazienti con immunodeficienza comune combinata e non per quelli sottoposti a trapianto)⁷.

Haemophilus influenzae tipo B

La raccomandazione è di eseguire 3 dosi, con schema 0-2-6 mesi¹⁴.

Epatite B

La raccomandazione è di eseguire 3 dosi 6-12 mesi dopo il TCSE, testando il titolo anticorpale almeno 1 mese dopo il termine del ciclo. Per i soggetti con titolo vaccinale < 10 mUI/ml è indicato un secondo ciclo. Nel caso in cui la risposta non ottimale al vaccino fosse determinata da GVHD e dalle terapie immunosoppressive ad essa correlate, è consigliabile ripetere il ciclo una volta risolta la GvHD stessa¹⁴.

Nella pratica corrente, la somministrazione di tutti i vaccini sopraelencati (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, *Haemophilus influenzae*, epatite B) avviene contemporaneamente, utilizzando il vaccino esavalente.

Dosi di richiamo

Ci sono scarse evidenze sulla tempistica dei richiami nella popolazione con TCSE per i vaccini

sopra riportati, sebbene sia ragionevole proporre un richiamo con DTPP tre anni dopo il trapianto, utilizzando il vaccino pediatrico fino ai 14 anni d'età¹⁴.

Meningococco

La vaccinazione contro il meningococco B è consigliata con 2 dosi, a distanza di 2 mesi l'una dall'altra e un richiamo a 18 mesi dal trapianto, o 1 anno dopo la prima dose¹⁴.

Per quanto riguarda il vaccino meningococco ACWY l'immunogenicità di una sola dose nei trapiantati è modesta (65%), pertanto è consigliabile una prima dose a circa 8 mesi dal trapianto, seguita da una seconda dopo 10 mesi¹⁴.

Il tasso di risposta dopo 3 dosi di vaccino meningococco C monovalente coniugato è risultato essere del 100%.

Pneumococco

I pazienti con GVHD rispondono meno alla vaccinazione e sono a maggior rischio di infezioni pneumococciche. L'indicazione è quella di eseguire un ciclo primario di 3 dosi con vaccino coniugato e un richiamo a 12 mesi di distanza, sempre con lo stesso vaccino coniugato, nel caso di GVHD attiva. In assenza di GVHD il richiamo prevede l'uso del vaccino polisaccaridico PSV23¹⁴.

Papillomavirus

Le indicazioni prevedono la somministrazione di 3 dosi di vaccino anti papillomavirus¹⁴.

In un terzo della popolazione femminile adulta post TCSE si osservano lesioni genitali da HPV e l'immunosoppressione e la GvHD cronica rappresentano i principali fattori predisponenti allo sviluppo di lesioni intraepiteliali squamose associate all'HPV. Questa popolazione risulta quindi ulteriormente target per la prevenzione delle infezioni da papillomavirus.

Antinfluenzale

La vaccinazione antinfluenzale col vaccino inattivato è consigliata annualmente per i pazienti trapiantati, mentre è controindicato l'uso di vaccino vivo attenuato ai pazienti trapiantati di ogni età. Dopo TCSE il rischio di complicanze associate all'influenza è aumentato. Un terzo dei pazienti affetti

sviluppa polmonite, il 10% necessita di ventilazione meccanica e il 6% muore (28% dei casi con polmonite). Importanti complicanze descritte nella popolazione sottoposta a TCSE sono, inoltre, l'encefalite e la miocardite. Si raccomanda pertanto di vaccinare con il vaccino anti-influenzale inattivato tutti i pazienti dopo 6 mesi dal trapianto. Questo intervallo può essere ridotto a 3 mesi in presenza di un picco di epidemia influenzale^{14,15}.

SARS-CoV-2

I pazienti sottoposti a TCSE sono da considerare pazienti fragili ed esposti a maggior rischio di Covid-19 grave rispetto alla popolazione pediatrica generale. Questi pazienti hanno quindi indicazione prioritaria alla vaccinazione Covid-19 entro i 12 mesi dal trapianto, con un vaccino a mRNA. In particolare sono previste 2 dosi nei bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni e un ciclo primario di 3 dosi per i ragazzini di età superiore^{14,16}.

Vaccini vivi attenuati

I vaccini vivi attenuati sono consigliati nei pazienti trapiantati a distanza di 24 mesi dal TCSE in assenza di GVHD, immunosoppressione, a distanza di 8-11 mesi dall'ultima infusione di immunoglobuline con CD4+ > 200/ul¹⁴.

Vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia

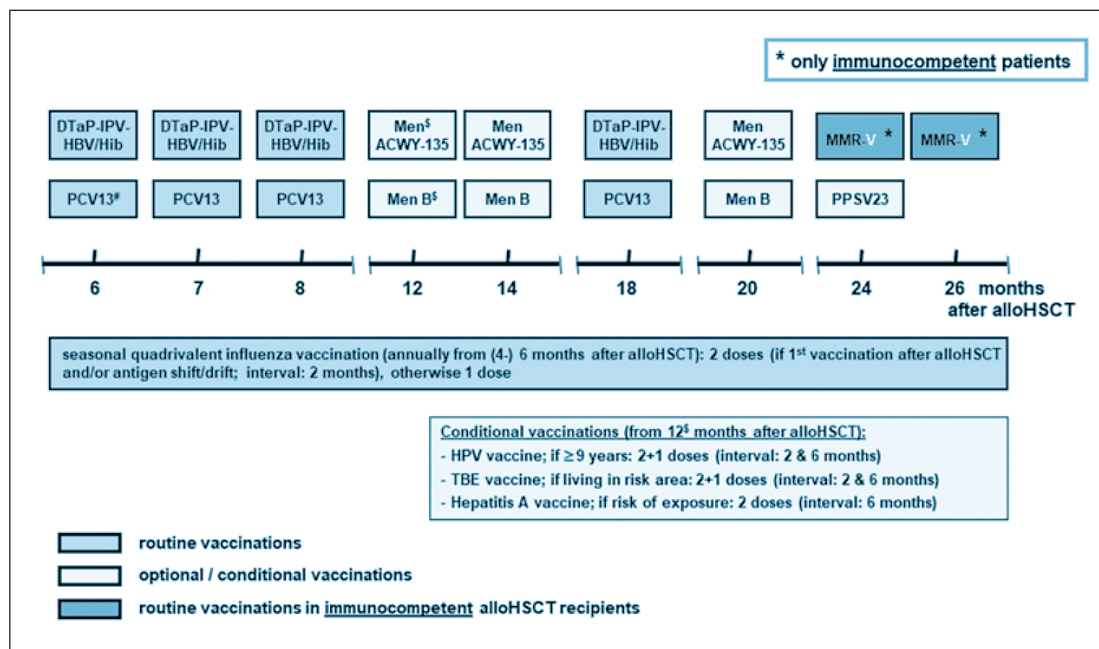
Nei casi in cui è possibile la somministrazione dei vaccini a virus vivi attenuati (criteri sopra riportati) si suggerisce di eseguire questa vaccinazione con 2 dosi a distanza di 8 settimane l'una dall'altra¹⁴.

Vaccinazione antivaricella

Nei bambini sieronegativi in cui la somministrazione dei vaccini a virus vivi attenuati non è controindicata, si suggerisce la somministrazione di 2 dosi a distanza di 2 mesi¹⁴.

Vaccinazioni dei familiari e dei contatti stretti

Per i familiari e i contatti stretti è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale annuale con vaccino inattivato e la vaccinazione anti Covid-19. Nel caso della vaccinazione di un fratellino con vaccino anti-



https://www.researchgate.net/figure/Recommended-and-optional-conditional-vaccinations-after-allogeneic-hematopoietic-cell_fig2_353552002

rotavirus, se il TCSE è avvenuto da meno di 2 mesi o se è in atto una GvHD è necessario evitare contatti con le feci del vaccinato per almeno 4 settimane.

Conclusioni

Malattie prevenibili con vaccino, come influenza, varicella e pneumococco continuano a causare morbilità e mortalità nei riceventi TOS e TCSE. Sebbene siano necessari protocolli basati su maggiori evidenze di efficacia e sicurezza, i vaccini inattivati sono tollerabili per i candidati a TOS e i vaccini vivi attenuati possono essere somministrati almeno 4 settimane prima del trapianto oppure 24 mesi dopo il TCSE, in assenza di GvHD e immunosoppressione.

Tuttavia, sono in corso studi che mirano a valutare l'immunità cellulare, suggerendo che alcuni vaccini vivi attenuati possono essere tollerati e quindi le linee guida potrebbero cambiare in futuro.

L'efficacia dei vaccini in questa popolazione può non essere sempre ottimale, ma una protezione parziale è preferibile ad una mancanza assoluta di protezione. I contatti familiari dovrebbero essere sottoposti a calendario vaccinale per età, in particolare dovrebbe essere raccomandata la vaccinazione contro l'influenza.

Conflitto di interessi: le autrici dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

Bibliografia

1. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 (Suppl 4): 311-7.
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44-100.
3. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 193-203.
4. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 743-7
5. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther* 2017; 39: 1581-98.
6. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Istituto Superiore di Sanità; 2018.
7. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13563.
8. Kelgeri C, Kelly DE, Brant A, Patel M, Gupte GL. Principles of immunisation in children with solid organ transplant. *Arch Dis Child* 2021; 106: 219-23.
9. Canadian Society of Transplantation. Immunization in Paediatric Solid Organ Transplantation in Canada; 2020.
10. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in

- Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e200-e212.
11. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-030-02278-5
 12. Ljungman P. Infectious complications and vaccines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; 2021: 587-91
 13. Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A Report from Workshops on Supportive Care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Pediatr* 2021; 9: 705179.
 14. Miller P, Patel SR, Skinner R, 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; 86: 1-8.
 15. Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 219-32.
 16. Cesaro S, Muggeo P, Zama D, et al. Consensus on COVID-19 vaccination in pediatric oncohematological patients, on behalf of infectious Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology Oncology. *J Clin Med* 2022; 11: 1235.