

PREVENZIONE DELLE MALATTIE BATTERICHE INVASIVE NEI SOGGETTI CON ASPLENIA ANATOMICA O FUNZIONALE E ALTRE CONDIZIONI DI RISCHIO

Le vaccinazioni per le persone con asplenia anatomica o funzionale e altri fattori di rischio sono da tempo oggetto di programmi specifici e richiedono la necessaria collaborazione dei clinici ospedalieri e dei Medici di Medicina generale nonché dei Pediatri di libera scelta.

Nonostante ciò sono ancora documentabili basse coperture vaccinali proprio in quei gruppi che più trarrebbero beneficio da interventi vaccinali mirati, poiché maggiormente esposti a rischio di contrarre malattie invasive batteriche e/o di sviluppare complicanze gravi.

Con l'Intesa Stato-Regioni e PP AA n. 54 del 22.02.2012 è stato approvato il "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014" che pone particolare attenzione ad affiancare ai programmi vaccinali universali, programmi specifici e mirati su gruppi più vulnerabili e/o a rischio, riconoscendo l'inclusione nei LEA di tutti gli interventi di prevenzione vaccinale previsti nel Piano stesso (1).

Nell'attuale situazione epidemiologica e data la disponibilità di nuovi vaccini efficaci e sicuri, è importante favorire l'incremento della copertura vaccinale dei soggetti a rischio attraverso l'offerta attiva delle vaccinazioni raccomandate ai pazienti con le condizioni patologiche individuate nel PNPV 2012-14, nella nota Regionale n.768178/50.03.50 del 23.11.2004 e successive integrazioni e riassunte in sintesi nell'all.1.

1. ASPLENIA ANATOMICA O FUNZIONALE

1.1 – Generalità

La **milza** è un organo linfoide secondario, le cui caratteristiche e funzioni principali sono schematizzate in:

funzione:	area e struttura anatomica:
<ul style="list-style-type: none">• filtraggio meccanico del sangue con rimozione di:<ul style="list-style-type: none">○ globuli rossi senescenti e con corpi inclusi (corpi di Howell-Jolly, corpi di Heinz. nuclei)○ germi e batteri capsulati○ elementi ricoperti di anticorpi e batteri opsonizzati• riserva di monociti	polpa rossa: organo reticoloendoteliale costituito da macrofagi e da granulociti che rivestono gli spazi vascolari (cordoni sinusoidali)
<ul style="list-style-type: none">• controllo delle infezioni attraverso l'attivazione della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata	polpa bianca: organo linfoide formato da manicotti linfatici periarteriosi e da centri germinativi

Altre funzioni sono rappresentate da:

1. produzione di opsonine, properdina e tuftsina
2. funzione ematopoietica prenatale
3. riserva di globuli rossi, piastrine e altre cellule ematiche e ferro.

L'assenza della milza, anatomica (congenita o chirurgica) o funzionale (secondaria a patologie quali ad esempio anemia a cellule falciformi, talassemia major, trombocitemia essenziale o malattie linfoproliferative ecc) non compromette la possibilità di vita, ma espone l'individuo ai rischi legati alle mancate funzioni dell'organo.

Una delle conseguenze più rilevanti della perdita della funzione splenica è l'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche invasive (2-3-4- 5), dovuta a:

- mancata rimozione dal circolo ematico dei batteri
- mancata processazione e presentazione dell'antigene da parte delle cellule presentanti l'antigene
- deficit di produzione di IgM e di anticorpi diretti contro antigeni T-indipendenti, quali i componenti polisaccaridici della capsula batterica
- ridotto livello di opsonine e tuftsina con diminuzione dell'attività del complemento (6-7).

Nei soggetti asplenicici il rischio di sepsi fulminante è elevato (12.6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale) con un'incidenza fino al 2% e una mortalità del 50% (7); è maggiore nei bambini più giovani e nei primi 2 anni post splenectomia, ma persiste per tutta la vita (6-8-9) con un'incidenza media complessiva di circa il 5% (4). In realtà l'incidenza è notevolmente influenzata da fattori come età e malattie di base.

Gli agenti eziologici più frequentemente in causa sono: *Streptococcus pneumoniae* (70% dei casi), *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* (20-25% dei casi) (10-11). Più raramente sono coinvolti: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella* e altri batteri (6-7).

1.2 - PROFILASSI IMMUNOLOGICA ATTIVA

La profilassi immunologica attiva deve essere offerta a tutti i soggetti affetti da asplenia anatomica o funzionale.

a) Tempi di somministrazione

In caso di splenectomia chirurgica, per garantire il prima possibile la protezione del soggetto con una migliore risposta immunitaria i tempi indicati per la somministrazione dei vaccini sono (6-8-9-12):

Splenectomia elettiva	Completare lo schema vaccinale almeno 2 settimane prima dell'intervento (ottimale 4-6 settimane prima dell'intervento). Iniziare la profilassi antibiotica subito dopo l'intervento.
Splenectomia di emergenza	Iniziare la somministrazione dei vaccini indicati 2 settimane dopo l'intervento o appena le condizioni del paziente lo permettono. Iniziare immediatamente la profilassi antibiotica.
Altri casi	Iniziare la somministrazione dei vaccini previsti il prima possibile dopo la diagnosi (6).

Vi è evidenza, infatti, che la risposta anticorpale è migliore seguendo lo schema riportato (Shatz et al., 1998). Tuttavia, nei casi in cui non fosse possibile rispettare tali intervalli, è comunque preferibile vaccinare appena possibile, anche se la risposta immunitaria potrebbe essere meno soddisfacente.

b) Vaccini

Le formulazioni dei vaccini coniugati sono più vantaggiose rispetto a quelle dei polisaccaridi per:

- induzione della memoria immunologica
- riduzione dei portatori nasofaringei dei sierotipi vaccinali
- maggiore efficacia contro i sierotipi più frequentemente coinvolti nelle sindromi invasive e in quelle non invasive come la polmonite non batteriémica e l'otite media (2).

Vaccino antipneumococcico:

Sono attualmente disponibili due formulazioni:

- vaccino coniugato 13 valente (PCV13), indicato per i bambini da 6 settimane a 5 anni di età e adulti di 50 anni ed oltre. Il numero di somministrazioni dipende dall'età del bambino, mentre per l'adulto è prevista una dose singola. La somministrazione del vaccino al di fuori dell'età indicata nella scheda tecnica è off label e va motivata, condivisa con l'utente e registrata* (25).
- vaccino polisaccaridico 23 valente (PPV23), indicato per i soggetti a partire dall'età >2 anni, in dose singola. Gli antigeni contenuti nel vaccino coprono circa il 90% dei sierotipi responsabili di malattia invasiva.

Si ritiene che la maggiore immunogenicità e la capacità di indurre la memoria immunologica dimostrata dai vaccini coniugati rispetto ai vaccini polisaccaridici debba essere tenuta in considerazione anche per soggetti asplenicici adulti, in analogia con il vaccino antimeningococco e antiemofilo (13).

Circa la somministrazione simultanea dei nuovi vaccini coniugati (anti-pneumococco 13 valente e anti-meningococco quadrivalente) e di quelli polisaccaridici, i dati attualmente disponibili, come riportato nelle schede tecniche, non sono sufficienti e, vista la mancanza di evidenze a riguardo, è preferibile evitare la loro co-somministrazione.

Nel caso, quindi, si preveda la somministrazione di entrambi i preparati, il vaccino coniugato va somministrato per primo (13-14-15), con un intervallo di almeno 8 settimane tra l'ultima dose di PCV13 e quella di PPV23 (8-12).

*Nota ACIP del 20 giugno 2012 raccomanda la somministrazione di PCV13 negli adulti ≥ 19 anni di età con condizione di alto rischio

Nel caso in cui sia stato somministrato per primo il vaccino polisaccaridico è consigliabile attendere almeno un anno prima di somministrare il vaccino coniugato. Recenti studi, infatti, hanno descritto una ridotta risposta anticorpale nei soggetti che ricevono il vaccino antipneumococcico coniugato come booster dopo iniziale vaccinazione con vaccino polisaccaridico 23-valente (16) (scheda tecnica).

E' prevista una sola rivaccinazione con il vaccino polisaccaridico dopo 3 anni per i bambini e 5 anni per gli adulti (17); non sono raccomandate rivaccinazioni multiple di questo vaccino visto l'insufficienza di dati relativamente ai benefici clinici, al grado e durata della protezione, alla sicurezza e tollerabilità del vaccino (18) e alla possibilità di induzione di tolleranza e iporesponsività dopo ripetute esposizioni ad antigene polisaccaridico (13-16-19-20).

Vaccino antimeningococcico

Sono attualmente disponibili tre formulazioni:

- vaccino antimeningococco C coniugato, indicato per tutti i soggetti a partire dai 2 mesi di età. Il numero di somministrazioni dipende dall'età del soggetto.
- vaccino antimeningococco tetravalente (A-C-W-Y135) coniugato, indicato per i soggetti di età >2 anni (21), adolescenti e adulti a rischio di esposizione. Nella scheda tecnica, per la prima vaccinazione, è indicata una sola dose.
- vaccino antimeningococco tetravalente (A-C-W-Y135) polisaccaridico, indicato per i soggetti di età >2 anni in dose singola.

Come per gli altri vaccini contro i batteri capsulati, per le migliori caratteristiche di immunogenicità, i prodotti coniugati sono preferibili ai prodotti polisaccaridici.

La somministrazione del vaccino tetravalente coniugato al di fuori dell'età indicata in scheda tecnica è off label e va motivata, condivisa con l'utente e registrata. Per i bambini di età <1 anno sono indicate due dosi distanziate di un mese (UK - Green Book, luglio 2010).

Nei soggetti asplenic, al momento attuale, non sono raccomandate dosi booster aggiuntive di routine per il vaccino antimeningococco C coniugato e polisaccaridico tetravalente, salvo in situazioni di alto rischio (es. epidemia) (7).

Invece, relativamente al vaccino antimeningococcico quadrivalente coniugato (Menveo®), per i soggetti di età compresa fra 2-54 anni, con persistente deficit di componenti del complemento (C5-C9, properidina, fattore H o fattore D) o asplenia anatomica o funzionale è indicata la somministrazione di due dosi di vaccino come ciclo primario, a distanza di 8 settimane l'una dall'altra, ed una dose booster ogni 5 anni, in quanto una singola dose di vaccino antimeningococcico coniugato non conferisce una protezione adeguata (22).

Inoltre, per completezza di informazione, si riporta che in studi di siero prevalenza effettuati nel gruppo di età 56-65 anni, l'efficacia del vaccino antimeningococcico coniugato (Menveo®) è risultata elevata, mentre non sono attualmente disponibili dati per i soggetti di età >65 anni.

La valutazione di quale prodotto somministrare deve tener conto dell'epidemiologia dei sierotipi circolanti causa di malattia invasiva. In Italia e in generale nella regione europea le malattie invasive sono prevalentemente sostenute dai sierotipi B e C; negli ultimi anni è inoltre segnalato un aumento dei casi ricondotti al sierotipo Y.

Vista pertanto la situazione epidemiologica attuale e trattandosi di soggetti ad alto rischio è opportuno effettuare la prevenzione delle malattie meningococciche invasive somministrando due dosi di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato.

Vaccino antiemofilo

Il vaccino attualmente disponibile è coniugato, indicato per i bambini da 6 settimane a 5 anni di età, dal momento che gli studi hanno riguardato l'età di massima incidenza della malattia ed è disponibile in formulazione singola o variamente combinata con altri vaccini.

Il vaccino è indicato a qualsiasi età (off label), nei soggetti con asplenia anatomica e funzionale o affetti da patologie quali deficit di complemento, leucemie, infezione da HIV, drepanocitosi, in quanto a maggior rischio di infezioni da germi capsulati, se non vaccinati nell'infanzia (17). E' sufficiente una sola dose e non sono previsti richiami (9).

Vaccino antinfluenzale

Anche se i soggetti con asplenia non sono a maggior rischio di infezioni virali è comunque indicata la vaccinazione antinfluenzale con una dose annuale in quanto l'influenza rappresenta un fattore di rischio per infezioni batteriche secondarie (17).

Considerazioni generali

Le considerazioni esposte, per maggior praticità, sono riassunte nella tabella seguente.

Tali indicazioni e l'operatività conseguente devono comunque essere valutate in rapporto ai singoli casi. Ovviamente, superate le età limite indicate, il programma di immunizzazione va completato con i vaccini mancanti.

SCHEMA RIASSUNTIVO DEI VACCINI DISPONIBILI

VACCINO	DOSAGGIO	RICHIAMI	NOTE
Antipneumococco	Bambini di età <2 anni: Vaccino coniugato PCV13 con schedula vaccinale in base all'età	Il vaccino coniugato non prevede richiami.	<ul style="list-style-type: none"> - Somministrare prima il vaccino coniugato e dopo almeno 8 settimane il vaccino polisaccaridico 23 valente. - Se si somministra prima il vaccino polisaccaridico è consigliabile attendere almeno un anno prima di somministrare il vaccino coniugato
	Bambini di età 2-5 anni (vaccinati in precedenza con PCV7 o non vaccinati): - 1 dose di vaccino coniugato PCV13 - 1 dose di vaccino polisaccaridico 23 valente	Il vaccino polisaccaridico prevede, nei soggetti a rischio, un richiamo dopo 3 anni nei bambini fino a 10 anni e dopo 5 anni nei soggetti di età >10 anni. E' raccomandato non somministrare più di due dosi di PPSV nell'arco della vita	
	Bambini di età >5 anni e adulti: - 1 dose di vaccino di vaccino PCV13 (off label fino all'età di 50 anni*) - 1 dose di vaccino polisaccaridico 23 valente (PPSV)		
Antimeningococco	Bambini di età <2 anni: - Vaccino anti-meningococco C coniugato con schedula vaccinale in base all'età; in caso di viaggio in zone a rischio (es. figli di immigrati) vaccino tetravalente coniugato (off label)	I soggetti a rischio devono ricevere due dosi di vaccino coniugato come ciclo primario	Le due dosi vanno somministrate con un intervallo di 8 settimane l'una dall'altra
	Bambini di età >2 anni e adulti fino a 65 anni: - 2 dosi di vaccino tetravalente coniugato	Per le persone con deficit persistente del complemento (C5, C9, properidina, fattore D), asplenia anatomica o funzionale è indicata una dose booster ogni cinque anni del vaccino tetravalente coniugato	
	Soggetti di età >65 anni: - 1 dose di vaccino antimeningococco C coniugato** - 1 dose di vaccino tetravalente coniugato		
Anti- Haemophilus Influenzae	Bambini di età <2 anni: Schedula vaccinale in base all'età	Attualmente non raccomandati	
	Bambini di età >2 anni e adulti: Una dose unica di vaccino		
Antiinfluenzale	Bambini di età >6 mesi e <36 mesi: 1/2 dose Bambini di età >36 mesi e adulti: una dose In caso di prima vaccinazione, nei soggetti fino a 9 anni somministrare due dosi a distanza di 4 settimane	Annuale	La vaccinazione è consigliata per evitare infezioni batteriche secondarie

* in attesa di modifica della scheda tecnica; Nota ACIP del 20 giugno raccomanda la somministrazione di PCV13 negli adulti ≥ 19 anni di età con condizione di alto rischio

** in attesa di studi per questa classe di età

1.3 – ANTIBIOTICOPROFILASSI

La profilassi antibiotica ai soggetti asplenicici è raccomandata a prescindere dallo stato vaccinale, anche se, al momento attuale, vi sono linee guida diverse sulla durata della profilassi.

In generale la profilassi antibiotica deve essere considerata, per tutti i soggetti, per un periodo limitato (1 o 2 anni) dopo splenectomia e, per tutti i bambini, fino ad una determinata età (5 o 16 anni) e comunque per almeno 2 anni dopo la diagnosi di splenectomia (7-9-12).

1.4 - RACCOMANDAZIONI PARTICOLARI

Viaggi internazionali

I soggetti asplenicici non hanno maggior rischio di contrarre la malaria ma hanno maggior rischio di contrarre forme gravi di malaria. Pertanto in caso di viaggio in zone endemiche va attentamente valutato il tipo di soggiorno, prescritta appropriata profilassi antimalarica e particolarmente raccomandate le misure di profilassi comportamentale per evitare le punture di insetto.

Procedure sanitarie invasive (dentarie e chirurgiche)

I soggetti asplenicici, in caso di procedure dentarie o interventi chirurgici, devono informare gli operatori sanitari del loro stato, perché possa essere attentamente valutata l'opportunità di prescrivere la profilassi antibiotica.

Morso di zecca

In situazioni a rischio i pazienti devono essere sensibilizzati ad effettuare ispezioni accurate al rientro per la ricerca del parassita e ricorrere prontamente al medico curante in caso di sintomatologia anche aspecifica (febbre, astenia, anemia emolitica...).

Morsi di animali

Anche in caso di morsi minori (lievi) di animali è comunque consigliabile la profilassi antibiotica.

Febbre e malattie acute intercorrenti

I pazienti con asplenia devono essere sensibilizzati a ricorrere prontamente al medico curante in caso di febbre, anche non elevata, e altra sintomatologia aspecifica (7).

1.5 - MEDICAL CARD DELLO SPLENECTOMIZZATO

Come per molte altre patologie è consigliabile che i pazienti asplenicici siano in possesso di una specifica medical card che certifichi la loro condizione, indispensabile in caso di intervento sanitario di urgenza in cui il paziente stesso non sia in grado di informare direttamente il personale di soccorso (6-8).

1.6 - MODALITÀ OPERATIVE PER IL PERSONALE DEGLI AMBULATORI VACCINALI

Al primo contatto con il paziente o i genitori, l'operatore sanitario deve fornire approfondite e adeguate informazioni sui rischi legati allo stato di soggetto splenectomizzato (allegato 1) e ai benefici e rischi legati alle vaccinazioni e consegnare la "Medical card dello splenectomizzato" se non già fornita da altro specialista. (allegato 2)

Successivamente, per una miglior adesione alle proposte di immunizzazione ed una maggiore efficienza del servizio, sarà necessario programmare l'attività in modo da fornire il maggior numero di prestazioni nel minor numero di accessi possibili ai servizi vaccinali.

A titolo esemplificativo e di indirizzo si forniscono alcune proposte operative:

1. SOGGETTI DI ETÀ <2 ANNI:

Nella Regione Veneto Il calendario vaccinale dell'infanzia prevede l'offerta attiva gratuita dei vaccini antiemofilo, antipneumococco e antimeningococco C a tutti i nuovi nati dal 2006. Pertanto nel caso di bambini fino a due anni di età, per il completamento dell'immunizzazione prevista per i soggetti asplenic, oltre alle immunizzazioni previste dal calendario, l'operatività potrebbe riassumersi in:

1° accesso :

- 1 dose di vaccino antipneumococco coniugato 13 valente, se non già effettuata
- 1 dose di vaccino antimeningococco C, se non effettuata in precedenza

In caso di età inferiore a 1 anno prevedere il completamento dei cicli vaccinali con il numero di dosi previsti per l'età.

Inoltre dovrà essere programmata la somministrazione di:

- 1 dose di vaccino antipneumococco 23 valente e un richiamo dopo 3 anni, oltre i 2 anni di vita
- 1 dose di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato >2 anni di vita
- vaccino antinfluenzale annuale nei mesi di ottobre-novembre.

2. SOGGETTI DI ETÀ' >2 ANNI E ADULTI FINO A 65 ANNI

1° accesso:

- 1 dose di vaccino antipneumococco coniugato 13 valente (off label dai 5 ai 50 anni) oppure 1 dose di vaccino antipneumococco 23 valente dopo i 5 anni di età, in caso di non accettazione della somministrazione di un prodotto off label
- 1 dose di vaccino anti-haemophilus influenzae, se non già effettuata

2° accesso:

- 1 dose di vaccino antimeningococcico tetravalente coniugato

3° accesso: :

- 1 dose di vaccino antipneumococcico 23 valente (dopo almeno 8 settimane dalla somministrazione di vaccino antipneumococco coniugato 13 valente)

4° accesso: :

- 1 dose di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato (dopo almeno 8 settimane dalla somministrazione della 1 dose di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato)

Inoltre dovrà essere programmata la somministrazione di:

- 1 dose di richiamo dopo 3 anni del vaccino antipneumococico 23 valente fino all'età di 10 anni, oltre i 10 anni il richiamo va effettuato dopo 5 anni
- 1 dose booster ogni cinque anni del vaccino antimeningococcico tetravalente coniugato (consigliata in persone con deficit persistente del complemento C5, C9, properidina, fattore D), asplenia anatomica e funzionale
- vaccino antinfluenzale annuale nei mesi di ottobre-novembre.

3. SOGGETTI DI ETÀ' >65 ANNI:

1° accesso:

- 1 dose di vaccino antipneumococcico coniugato 13 valente
- 1 dose di vaccino anti-haemophilus se non effettuata in precedenza

2° accesso:

- 1 dose di vaccino antimeningococco C coniugato
- 1 dose di vaccino antipneumococco polisaccaridico 23 valente (dopo almeno 8 settimane dalla somministrazione di vaccino antipneumococco coniugato 13 valente)

3° accesso:

- 1 dose di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato (dopo almeno 8 settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antimeningococco coniugato)

Inoltre dovrà essere programmata la somministrazione di:

- 1 dose di richiamo dopo 5 anni del vaccino antipneumococco 23 valente
- vaccino antinfluenzale annuale nei mesi di ottobre-novembre.

2. INDICAZIONI PER CONDIZIONI PARTICOLARI

2.1 - Trapianto di midollo

I soggetti che vengono sottoposti a trapianto di midollo si trovano in una condizione di immunosoppressione dovuta ai farmaci somministrati per la preparazione al trapianto e per la prevenzione o il trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite (Graft versus host disease – GVHD). In alcuni casi la condizione di immunodepressione è aggravata dalla patologia di base che ha richiesto il trapianto.

Il trapianto di cellule emopoietiche comporta l'ablazione del midollo osseo seguito dal reimpianto delle cellule proprie del paziente o del donatore. I titoli anticorpali delle malattie prevenibili con vaccini (poliomielite, tetano, morbillo, parotite, rosolia e da batteri capsulati) nei soggetti trapiantati diminuiscono in 1-4 anni, se non sono rivaccinati.

I trapiantati di tutte le età, inoltre, presentano un rischio più elevato nei confronti di alcune malattie prevenibili con vaccino, comprese le infezioni causate da batteri capsulati.

In questi soggetti, pertanto, le vaccinazioni vanno praticate indipendentemente dallo stato vaccinale o immunitario che il paziente aveva conseguito precedentemente al trapianto.

In caso di trapianto allogenico, la vaccinazione del donatore con una singola dose di ciascuno dei tre vaccini coniugati contro le malattie batteriche invasive alcuni mesi prima della donazione migliora la risposta immunitaria del trapiantato che viene successivamente vaccinato (23).

Di norma le vaccinazioni con vaccini inattivati vanno iniziate a partire dal 6° mese dopo il trapianto .

E' raccomandata la somministrazione di 3 dosi di vaccino **antipneumococco** coniugato (PCV13) ad intervalli di due mesi, iniziando 3-6 mesi dopo il trapianto, seguita da 1 dose di vaccino polisaccaridico (PPSV23) che deve essere valutata sul singolo paziente con lo specialista ematologo e comunque in assenza di GvHD. La somministrazione di una 4° dose di PCV13 a 12 mesi dalla 3° dose potrebbe migliorare il tasso di risposta anticorpale nei pazienti con Graft versus Host Disease (GvHD) cronica che sono meno responsivi al vaccino PPSV23.

Per il vaccino **anti-haemophilus influenzae** è indicata la somministrazione di 3 dosi ad intervalli di 2 mesi, iniziando 6 mesi dopo il trapianto, indipendentemente dallo stato vaccinale pregresso.

Come emerge dalla letteratura e da protocolli internazionali i trapiantati di midollo (e le persone affette da HIV) devono ricevere una schedula a due dosi di vaccino **anti-meningococco tetravalente coniugato**, in quanto la somministrazione della seconda dose potrebbe essere efficace nel raggiungere livelli di anticorpi circolanti più alti e nel migliorare la memoria immunologica.

Una dose di vaccino **anti-influenzale** deve essere somministrata annualmente al paziente, per tutta la vita; può essere effettuata, se necessario, a partire dal 4° mese dopo il trapianto, ma in questo caso va presa in considerazione la somministrazione di una seconda dose dopo almeno 4 settimane.

Visto che il recupero dell'efficienza del sistema immunitario può avvenire in tempi anche significativamente diversi da paziente a paziente e talvolta può richiedere più di 6 mesi, si consiglia di rapportarsi sempre con lo specialista ematologo che ha in cura la persona per stabilire il momento migliore per iniziare il calendario vaccinale.

Inoltre per questi soggetti dovrà essere prevista la somministrazione degli altri vaccini in calendario, rispettando i tempi minimi indicati (23) (24).

2.2 - Patologie che comportano immunodepressione

Le persone alle quali è riconosciuta una patologia il cui decorso comporti un interessamento del sistema immunitario andrebbero sottoposte a profilassi immunologica attiva contro le malattie batteriche invasive il più presto possibile dopo che è stata posta la diagnosi. Analogamente, le persone in attesa di trapianto di organo solido andrebbero vaccinate prima di essere sottoposte al trapianto. Le persone che hanno necessità di iniziare un trattamento immunosoppressivo (chemioterapia, cortisonici, anticorpi monoclonali o radioterapia) seguono lo stesso calendario previsto per la splenectomia, quindi andrebbero vaccinate da 4 a 6 settimane prima, o, se non è possibile, fino a 2 settimane prima dell'inizio della terapia. Tuttavia, nei casi nei quali non fosse possibile rispettare tali intervalli, la vaccinazione dovrebbe essere rimandata fino ad almeno 3 mesi dopo il completamento della terapia in modo da ottenere la miglior risposta immunitaria. I vaccini inattivati possono essere somministrati durante le terapie di mantenimento o intermittenti con farmaci immunosoppressivi a basso dosaggio.

Generalmente la terapia corticosteroidica non controindica la somministrazione di vaccini vivi quando: 1) avviene per brevi periodi (< 14 giorni), 2) a dosaggio basso o moderato (< 20 mg al giorno di prednisone o equivalente), 3) a lungo termine, trattamento a giorni alterni con preparati ad azione breve, 4) dosi fisiologiche di mantenimento (terapia sostitutiva), 5) prodotti topici (cutanei, oculari), 6) prodotti inalatori o somministrati con iniezioni intrarticolari, bursali o tendinei.

Per quanto riguarda le terapie con anticorpi monoclonali, in particolare di uso reumatologico e anti linfociti B, si rimanda alle indicazioni della "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" Rapporto ISTISAN n°13 del 2009. Qualora si debbano somministrare più dosi dello stesso vaccino e non sia possibile completare il ciclo prima di iniziare la terapia immunosoppressiva, si completerà il calendario appena possibile. Si consiglia di rapportarsi sempre con lo specialista che ha in cura la persona per stabilire il momento migliore per iniziare o completare il ciclo vaccinale.

All. 1. Tabella riassuntiva delle condizioni di rischio e delle vaccinazioni indicate.

Condizioni di rischio	S. Pneumoniae		N. Meningitidis	HIB
	PVC13	PPV23	Menigococco quadrivalente coniugato	
Asplenia anatomica o funzionale	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13, un richiamo dopo 3- 5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane. Un richiamo ogni 5 anni	1 dose se non già vaccinato
Immunodeficienza congenita e acquisita (compreso HIV)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13, un richiamo dopo 3-5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane.	1 dose se non già vaccinato
Deficit fattori del complemento (C5-C9), difetti dei toll like receptors di tipo 4 e della properidina	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane. Un richiamo ogni 5 anni	1 dose se non già vaccinato
Emoglobinopatie (in particolare anemia falciforme e talassemia in quanto causa di asplenia funzionale)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	1 dose se non già vaccinato
Trapianto di midollo osseo	3 dosi più 1 in presenza di GvHD cronica	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13 in assenza di GvHD cronica	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	3 dosi
Trapianto di organi solidi	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane.	1 dose se non già vaccinato
Condizioni con immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia corticosteroidica sistemica ad alte dosi)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane.	1 dose se non già vaccinato
Perdite di liquor da cause congenite o acquisite	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	
Portatori di impianto cocleare	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13		
Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13, un richiamo dopo 3-5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	
Leucemie, linfomi, mieloma multiplo	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13		
Neoplasie diffuse	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13		
Malattie polmonari croniche che comportano insufficienza respiratoria e fibrosi cistica	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13		
Diabete mellito insulinodipendente	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	
Diabete mellito in difficile compenso	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13		
Cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	
Cardiopatie croniche	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13		

Bibliografia

- 1 Piano Nazionale Vaccini 2012-14. Rep. Atti n. 54/e SR del 22 febbraio 2012
- 2 Di SA, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011 Jul 2;378(9785):86-97
- 3 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993 Apr 9;42(RR-4):1-18
- 4 Deodhar HA, Marshall RJ, Barnes JN. Increased risk of sepsis after splenectomy. *BMJ* 1993 Nov 27;307(6916):1408-9
- 5 Recommendations for active immunization in patients with altered immunocompetence and/or with specific risks. Consulting Committee on Immunizations, Chilean Society of Infectology. *Rev Med Chil* 1997 Sep;125(9):1082-90
- 6 Department of Surgical Education, Orlando Regional Medical Center. Post-splenectomy vaccine prophylaxis. Revised 2006
- 7 Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. *Paediatrics&Child Health* 1999:417-421
- 8 Calderale and Huddersfield, NHSTrust. Guidelines for management of patients with absent or dysfunctional spleen. Approved 2007
- 9 Red Book. Ed 2009
- 10 Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrup P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect* 1997 Oct;119(2):167-74
- 11 Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Elsevier ed. 2008
- 12 Nottingham University Hospital NHS trust. Management of patients with absent or dysfunctional spleen. Review November 2008
- 13 Andrés de Roux and coll. Comparison of Pneumococcal Conjugate Polysaccharide and Free Polysaccharide Vaccines in Elderly Adults: Conjugate vaccine Elicits Improved Antibacterial Immune Responses and Immunological Memory. *CID* 2008:46
- 14 Prevention of Pneumococcal disease among infants and children – Use of 13 valent Pneumococcal conjugate vaccine and 23 valent Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* December 10, 2010/Vol 59/No RR-11
- 15 Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine? *Chest* 2010 Sep;138(3):486-90
- 16 K. O'Brien and coll. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? <http://infection.thelancet.com> vol.7 september 2007
- 17 CDC. Recommended Adult Immunization Schedule, february, 3, 2012
- 18 CDC. Update Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *Weekly*, September 2010
- 19 F.M.Russel and coll. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial
- 20 L.A.Jackson and coll. Immunogenicity of varying dosage of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 25 (2007), 4029-4037
- 21 European Medicines Agency, 15 marzo 2012 Vaccino Menveo
- 22 Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines Advisory Committee on immunization practices (ACIP), 2010, *MMWR*, January 28, 2011
- 23 Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective” Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238 (2009) 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation
- 24 Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Rapporti Istituzionali 2009
- 25 CDC meeting ACIP 2012 20 June