



# L'offerta vaccinale nel bambino immunocompromesso

**ANNA MARIA MAGISTA'**

AUSL ROMAGNA

DIPARTIMENTO SALUTE DONNA, INFANZIA E ADOLESCENZA RAVENNA

UOC PEDIATRIA DI COMUNITÀ

MD, DIRETTORE

**Il Piano Regionale dell'Emilia-Romagna per la Prevenzione  
Vaccinale 2023-2025**

 **Regione Emilia-Romagna**



# DICHIARAZIONE DI CONFLITTO D'INTERESSE

**Il sottoscritto Magistà Anna Maria  
in qualità di relatore del Convegno**

**Il Piano Regionale dell'Emilia-Romagna per la Prevenzione Vaccinale 2023-2025:  
*Policy, protocolli e percorsi in Emilia-Romagna*  
Bologna, 10 marzo 2025**

ai sensi dell'art. 76, comma 4 dell'Accordo Stato Regioni del 2 febbraio 2017 e del paragrafo 4.5. del Manuale nazionale di accreditamento per l'erogazione di eventi ECM

## DICHIARA

- che negli ultimi due anni **NON HA AVUTO** rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in ambito sanitario.
- la presente attività di relatore viene svolta come **attività istituzionale** a fini di promozione della salute e delle buone pratiche mediche di immunoprofilassi.

## Indicazione vaccinale

- Maggiore rischio di infezioni e/o di forme gravi e complicate di malattia infettiva

## Precauzione vaccinale

- Scarsa risposta al vaccino
- Possibile rischio da vaccino da bilanciare con il rischio di infezione/complicanze di malattia infettiva
- La scarsa risposta al vaccino e il rischio da vaccino possono essere temporanei

## Controindicazione vaccinale

- Rischio da vaccino
- Il rischio può essere temporaneo

# I quesiti della vaccinazione

## Chi?

- malattia, farmaco (tipologia)

## Come?

- vaccino: tipologia, scheda (ciclo primario e booster), correlato di protezione
- altre strategie di protezione: vaccinazione contatti, copertura vaccinale nella popolazione, immunoprofilassi post-esposizione
- malattia infettiva: epidemiologia

## Quando?

- malattia (storia naturale, fase evolutiva), farmaco (dosaggio)

## Le risposte ai quesiti della vaccinazione

### Immunogenicità e sicurezza vaccinale

Data l'ampia eterogeneità dei quadri e la scarsa disponibilità di evidenze di qualità, molte raccomandazioni si basano soprattutto su conoscenze e considerazioni teorico/cliniche, spesso estrapolate dalle caratteristiche immunitarie della malattia di base o dai modelli più studiati.

### A tutti noi il compito di sensibilizzare e raccomandare

Stretta integrazione tra centro vaccinale, specialista e pediatra di famiglia

Una condotta improntata su astensione o eccessiva prudenza, nel timore di una vaccinazione non sicura, è anch'essa fonte di responsabilità

# Chi Vacciniamo?

alcuni esempi di categorie a rischio

# Quali malattie?

Immunodeficienza congenita o acquisita, deficit dei toll-like receptors di tipo 4; soggetti candidati a terapia immunosoppressiva a lungo termine (ad. Es. malattie reumatiche, neurologiche, MICI)

Soggetti con infezione da HIV

Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (CSE) autologo ed eterologo

Trapianto di organo solido o in attesa di trapianto

Leucemie e linfomi, mieloma multiplo e neoplasie diffuse in terapia antineoplastica

Insufficienza renale/surrenalica croniche

Cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive

Diabete mellito tipo 1

Malattie polmonari croniche (*compresa fibrosi cistica*) e Malattie del sistema cardiovascolare

Malattie metaboliche quali obesità con BMI>30 e gravi patologie associate

Portatori di impianto cocleare

Perdite di liquor da cause congenite o acquisite



Immunodeficienza e immunosoppressione possono essere strettamente interconnesse e potenziarsi reciprocamente

Importante valutare il grado dell'immunodepressione

Come  
valutiamo  
il grado di  
immuno-  
deficit?

## B6. Classificazione dei livelli di immunosoppressione

Alto livello di immunosoppressione
<ul style="list-style-type: none"><li>- Immunodeficienze primitive combinate B e T linfociti (es SCID).</li><li>- Chemioterapia antitumorale.</li><li>- Soggetti con infezione da HIV di età <math>\geq 6</math> anni con conta di linfociti T CD4+ inferiori a 200 cellule/mm<sup>3</sup> e neonati e bambini fino a 5 anni con percentuale di linfociti T CD4+ inferiori al 14%.</li><li>- Terapia corticosteroidica<sup>1</sup> a dose che determina alto livello di immunodepressione: <math>\geq 20</math> mg di prednisone equivalente<sup>2</sup> o <math>&gt; 2</math> mg/kg/die di prednisone equivalente<sup>2</sup> per soggetti di peso inferiore 10 kg e una durata del trattamento <math>\geq 7</math> giorni<sup>3</sup></li><li>- Terapia con modulatori immunobiologici (es. inibitori TNF<sup>1</sup> come adalimumab, certulizumab, infliximab, etanercept e golimumab) e anticorpi anti-B-linfociti (rituximab).</li><li>- Trapianto organi solidi nei 3-6 mesi successivi.</li><li>- Trapianto di cellule staminali emopoietiche nei 2 mesi successivi e frequentemente per un periodo più a lungo; riceventi trapianto di cellule staminali possono essere considerati immunosoppressi ad alto livello per un periodo maggiore in rapporto al tipo di trapianto (più lungo per il trapianto allogenico che autologo), dipendente dal tipo di trapianto, tipo di donatore e fonte di cellule staminali, complicazioni post trapianto come Graft versus Host disease (GVHD) e il suo trattamento.</li></ul>
Basso livello di immunosoppressione
<ul style="list-style-type: none"><li>- Soggetti con infezione da HIV senza sintomi di età <math>\geq 6</math> anni con conta di linfociti T CD4+ compresa tra i 200 e 499 cellule/mm<sup>3</sup> e neonati e bambini di età <math>&lt; 6</math> anni con % di linfociti T CD4 tra il 14 e 25%.</li><li>- Terapia con corticosteroidi<sup>1</sup> giornaliera a dosi che non determina alta immunosoppressione ovvero <math>&lt; 20</math> mg di prednisone equivalente<sup>2</sup> o <math>&lt; 2</math> mg/kg/die di prednisone equivalente<sup>2</sup> per soggetti di peso inferiore 10 kg, o durata del trattamento <math>&lt; 7</math> giorni<sup>3</sup> o terapia corticosteroidica a giorni alterni.</li><li>- Terapia con metotrexate a un dosaggio <math>\leq 0,4</math> mg/kg/settimana, azatioprina a un dosaggio <math>\leq 3</math> mg/kg/giorno o 6-mercaptopurina a un dosaggio <math>\leq 1,5</math> mg/kg/giorno.</li></ul>

$\geq 14$  giorni (*Red book 2024*)



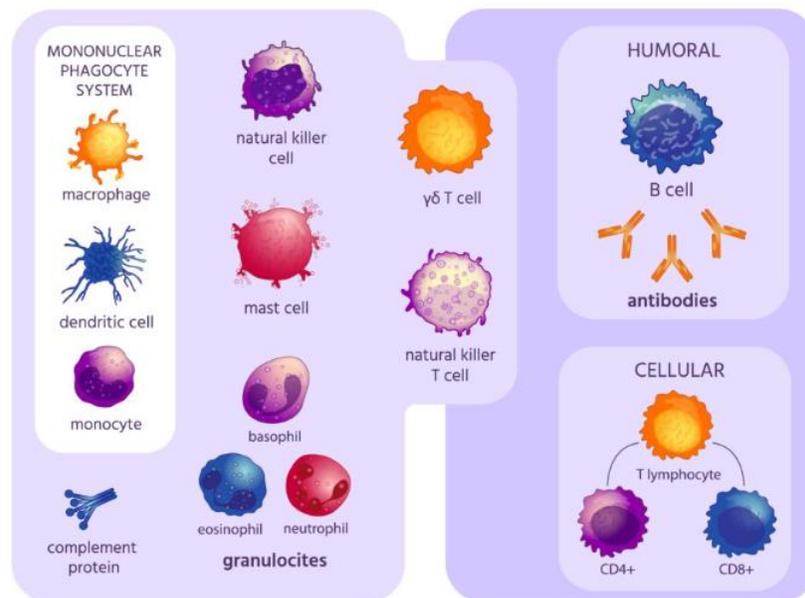
*AAP Committee on Infectious Diseases. Red Book: 2015  
ACIP. MMWR Recomm Rep 2011;60:1-64*

# Errori congeniti della immunità

**Immunità' innata**  
*Difesa contro batteri e  
funghi*

**Vaccini inattivati**  
generalmente efficaci

**Vaccini vivi**  
**virali** in alcuni casi sicuri  
**batterici** possono essere  
controindicati



**Immunità adattiva**  
*Difesa contro batteri e virus*

**Linfociti T** principali effettori della  
difesa contro i virus

(deficit associati a maggiore rischio  
per la **sicurezza**)

**Linfociti B** coinvolti nella difesa  
specificata contro gli ag vaccinali  
(deficit associati a minore  
**immunogenicità**)

Frequenti i difetti « a ponte»

# Immunità innata

## Deficit del complemento

Tutti i vaccini sicuri, efficaci

Priorità è protezione mantenuta nel tempo contro meningococco (booster)

## Deficit dei fagociti: Neutropenia

nelle forme isolate

- vaccini a virus vivi sicuri (indicazione a vaccinare!); vaccini batterici vivi controindicati
- vaccini efficaci

Da estendere anche a **neutropenie acquisite** es. post infettiva, da farmaci

## Immunità adattiva

Linfociti T: **Immunodeficienza Combinata Severa (SCID)**

Immunogenicità ridotta/assente ma vaccinare con alcuni inattivati può essere indicato; vivi controindicati  
importanza dello screening neonatale: novità a breve 

Linfociti B: **Deficit anticorpali primitivi** (50% degli errori congeniti dell'immunità)

- Deficit maggiori: **Agammaglobulinemia X-linked**

Immunogenicità ridotta/assente ma vaccinare con inattivati è indicato; i vivi sono controindicati

- Deficit minori: **Deficit selettivi IgA, Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia**

Tutti i vaccini sicuri ed efficaci

- Quadri di livello variabili/sindromici: **Sdr di Di George, Atassia-teleangectasia**

IGIV interferenza con vaccini vivi



Contents lists available at ScienceDirect

# Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

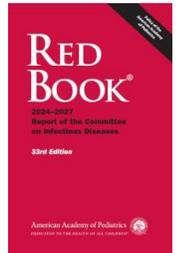


## Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET)



Baldassarre Martire <sup>a,\*</sup>, Chiara Azzari <sup>b</sup>, Raffaele Badolato <sup>c</sup>, Clementina Canessa <sup>b</sup>, Emilia Cirillo <sup>d</sup>, Vera Gallo <sup>d</sup>, Simona Graziani <sup>e</sup>, Tiziana Lorenzini <sup>c</sup>, Cinzia Milito <sup>f</sup>, Raffaella Panza <sup>a</sup>, Viviana Moschese <sup>e</sup>, with Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET) <sup>1</sup>

## Immunization of Children and Adolescents With Primary and Secondary Immune Deficiencies



*AAP. Immunization in special clinical circumstance.. Red book 2024*

Vaccinazioni  
negli  
errori  
congeniti  
della  
immunità

# Farmaci biologici DMARD e steroidi

## Recommendation

EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021

prednisone  $\leq 0.5 \text{ mg/Kg/die}$  o  $\leq 20 \text{ mg/die}$  per  $\leq 2$  settimane

- **Booster MPR** può essere somministrato in Metotrexate
- **Booster MPR booster** può essere considerato in steroidi a basse dosi, antiTNFalfa, anti IL-1, anti IL-6
- Vaccinazione **Varicella** deve essere fortemente considerata in soggetti naive per malattia/vaccinazione in Metotrexate
- Vaccinazione **Varicella** può essere considerato in soggetti naive per malattia/vaccinazione in steroidi a basse dosi, antiTNFalfa, anti IL-1, anti IL-6

Prima dell'avvio della terapia, testare sierologia HBV e rivaccinare con HBsAb  $< 10 \text{ mIU/mL}$

In caso di **vaccinazioni in terapia immunosoppressiva**, la sieroprotezione è generalmente preservata ad eccezione di glucocorticoidi ad alte dosi e terapie di deplezione delle cellule B (rituximab).

*Jansen. EULAR/PRES recommendations 2021. Ann Rheum Dis 2023;82:35-47.*

Farmaci:  
Chemio  
terapici

Immunosoppressione grave durante il trattamento e nei 6-12 mesi successivi la vaccinazione con inattivati è una precauzione e con vivi una controindicazione.

I tempi della immunoricostruzione sono variabili (6-12 mesi). Dopo la terapia non sembra esservi perdita totale dell'immunità vaccinale; la rivaccinazione o la somministrazione di una dose booster dopo 6 mesi per inattivati e 6-12 mesi per vivi si è dimostrata efficace

Non è necessario effettuare un controllo Ac né prima né dopo il programma di rivaccinazione.

NHS 2018

AIEOP. Le vaccinazioni nei bambini oncoematologici durante e dopo la chemioterapia. MeB 2011

## Vaccination and haematological malignancies 1

### Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)

*Malgorzata Mikulska, Simone Cesaro, Hugues de Lavallade, Roberta Di Blasi, Sigrun Einarsdottir, Giuseppe Gallo, Christina Rieger, Dan Engelhard, Thomas Lehrnbecher, Per Ljungman, Catherine Cordonnier, on behalf of the European Conference on Infections in Leukaemia group*

# Come Vacciniamo?

alcuni esempi di schede vaccinali  
(ciclo primario e booster)

## Calendario PRPV

In assenza di controindicazioni, i bambini appartenenti a categorie a rischio devono ricevere tutte le vaccinazioni previste dal calendario del PRPV per età

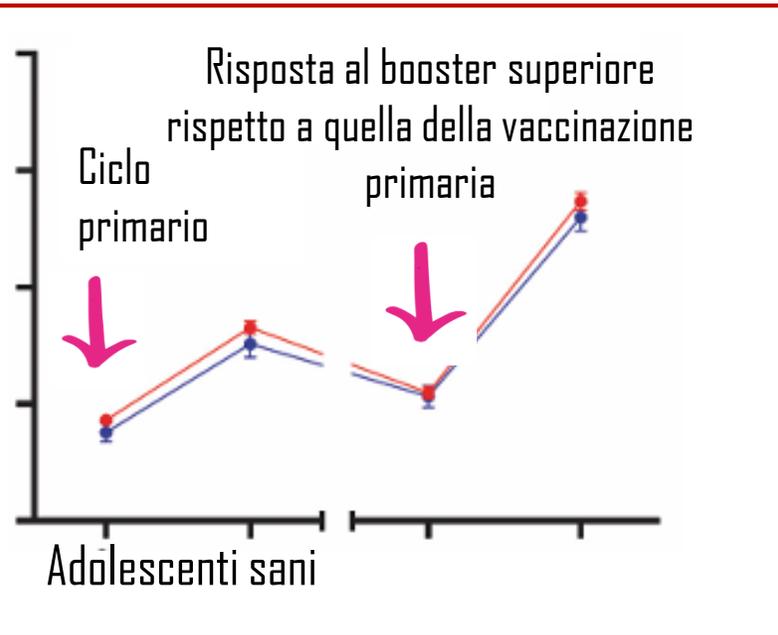
Scheda  
MenACWY:  
ciclo  
primario > 12  
mesi e  
booster

**Serie primaria 2 dosi** ≥ 8 settimane se immunodepresso (considerare le dosi già somministrate)

In specifiche categorie a rischio, **booster se persistono le condizioni di rischio**

**Timing** in funzione dell'età del ciclo primario: <7anni dopo 3 anni e poi ogni 5 anni; ≥7anni ogni 5 anni

 CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report September 2020



1 mese dopo booster, in ≥99% della popolazione  $A_{c} \geq 1:8$   
4 anni dopo booster, in ≥90% della popolazione  $A_{c}$  si mantengono alti  
Dati disponibili anche in popolazioni pediatriche a rischio (HIV)

*Zambrano. Pediatric Research 2023;94:1035-1043*

*Robertson. Vaccine 2019;37: 116-20*

*Warshaw. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 18;6(3):e69-e74*

## MenACWY <12 mesi

MenACWY-TT (Nimenrix) autorizzato <12 mesi

Vaccinazione raccomandata **nel primo anno di vita** con schedula specifica:

- 6 settimane-<6 mesi di vita: 2 dosi distanziate di 2 mesi + richiamo dopo i 12 mesi
- 6-<12 mesi di vita: 1 dose + richiamo dopo i 12 mesi

in presenza di **specifiche condizioni di rischio**:

- asplenia anatomica e funzionale, deficit di fattori del complemento, es. C3, C5-C9, properdina, fattore H, fattore D, trattamento con inibitori del complemento, ad es. eculizumab o ravulizumab;
- soggetti HIV positivi
- trapianto di cellule staminali emopoietiche
- focolaio di MenACWY

# MenB: booster

4CMenB (Bexsero) in soggetti a rischio, con schedula in funzione dell'età  
In specifiche categorie a rischio, **booster se persiste la condizione**

Asplenia anatomica o funzionale (compreso il deficit dei fattori del complemento, soggetti in trattamento con Eculizumab, deficit properdina ed emoglobinopatie quali anemia falciforme/talassemia)
Soggetti con infezione da HIV
Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche (CSE) autologo ed eterologo
Immunodeficienza congenita o acquisita, deficit dei toll-like receptors di tipo 4; soggetti candidati a terapia immunosoppressiva a lungo termine (ad. Es. malattie reumatiche, neurologiche, MICI)
Trapianto di organo solido o in attesa di trapianto
Portatori di impianto cocleare Perdite di liquor da cause congenite o acquisite
Leucemie e linfomi, mieloma multiplo e neoplasie diffuse in terapia antineoplastica

→ Booster raccomandato

→ Booster da raccomandare previa valutazione del caso

→ Booster singolo

**Timing** dopo 1 anno e, a seguire, in funzione dell'età del ciclo primario:

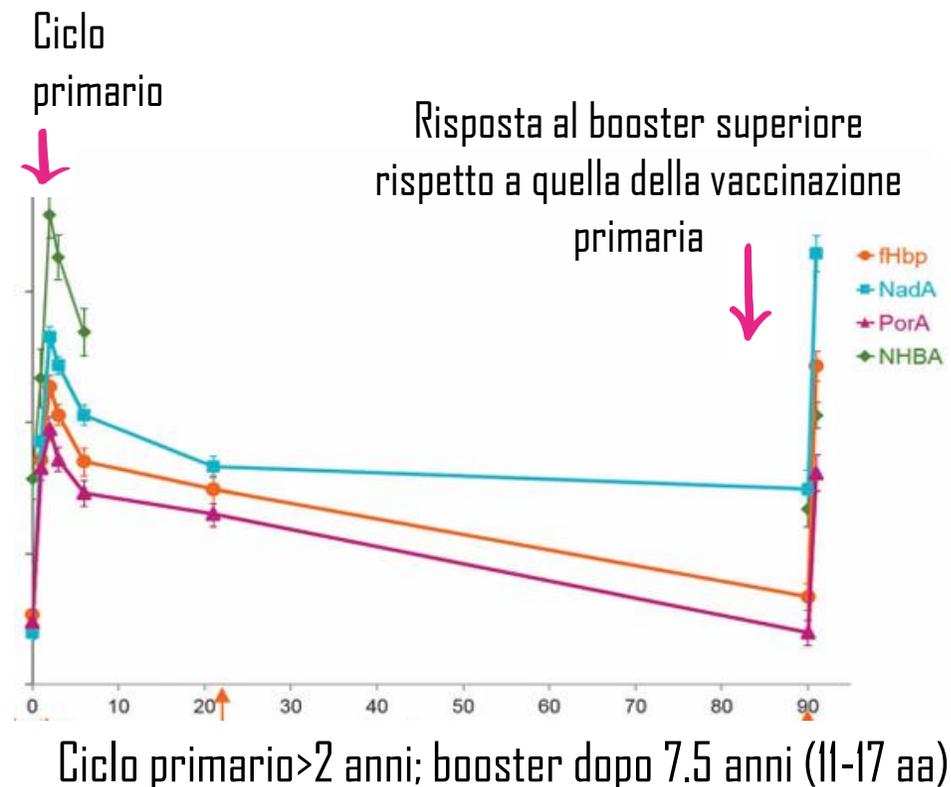
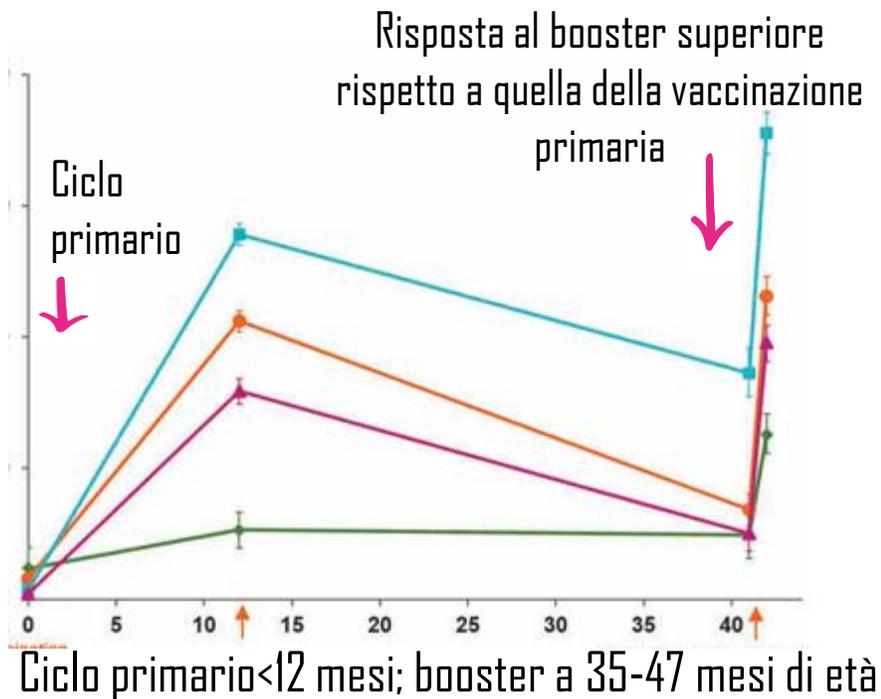
<7anni dopo 3 anni e poi ogni 5 anni; ≥7anni ogni 5 anni

Non interscambiabilità

 CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report September 2020

 ATAGI. Australian Immunization Handbook 2023

# MenB: booster



Persistenza degli Ac per almeno 3 dei 4 Ag per 3.5 anni (ciclo primario < 12 mesi) e 7.5 anni (ciclo primario > 2 aa)  
Il booster induce robuste risposte anamnestiche in tutti i gruppi di età

*Martinón-Torres. Human Vaccines immunotherapeutic 2019, 15, 12, 2940-2951*

HPV

Ciclo a 3  
dosi

I soggetti **immunocompromessi**, in caso di infezione da HPV hanno un rischio aumentato (20-100 volte) di progressione verso il cancro invasivo delle lesioni in entrambi i sessi (cervicale e anogenitale)

In soggetti con **immunodepressione grave** è raccomandato **ciclo a 3 dosi (0, 1-2, 6 mesi)**, indipendentemente dall'età.

I pazienti che hanno, in precedenza, ricevuto 2 dosi dovrebbero ricevere una terza, indipendentemente dal tempo intercorso.

*Joint Committee on Vaccination and Immunisation.*

*WHO SAGE*

*CDC. HPV vaccine recommendations*

## MPR-V

In soggetti con **immunodeficit lieve-moderato** in cui non vi sia controindicazione a vaccinare con vaccini a virus vivi, non devono essere somministrati né il vaccino MPRV né MPR e V nella stessa giornata

Andranno somministrati i **vaccini MPR e V a distanza minima di 28 giorni**

Assenza di dati; raccomandazione estrapolata da studi su HIV

# Quando Vacciniamo?

## Quando?

Nel momento in cui è possibile prevedere la **massima risposta immunitaria**:

- alla diagnosi
- prima dell'avvio di una terapia immunosoppressiva (2 settimane per inattivati, 4 settimane per vivi)
- il prima possibile considerando il Livello di immunodepressione e bilanciando rischi e benefici

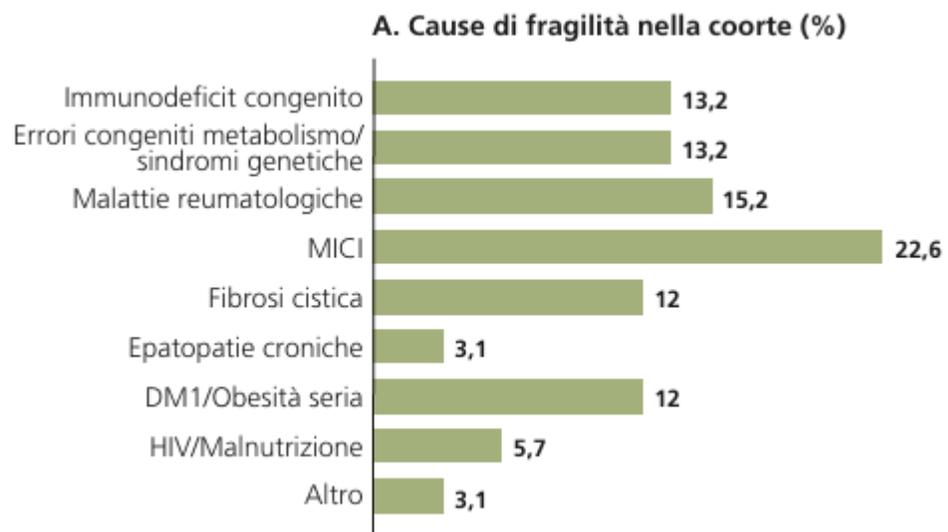
In caso di **immunodepressione grave**:

- quando la malattia è stabile
- durante una "vacanza" terapeutica o in terapia di mantenimento ( $GB \geq 2000/mm^3$  e linfociti  $\geq 1000/mm^3$ )
- al termine del trattamento (e in fase di remissione), rispettando i tempi di sospensione

*Jansen. EULAR/PRES recommendations 2021. Ann Rheum Dis 2023;82:35-47.*

Quanto  
sono  
protetti i  
fragili?

Progetto pilota su 414 bambini che afferivano a 3 ospedali pediatrici (Toscana e Campania)



Significativo **ritardo vaccinale**, ancora più evidente per i bambini affetti da condizioni di fragilità o medicalmente complessi, per le vaccinazioni obbligatorie e, in misura maggiore, per le raccomandate (PCV, MenC, MenB, RV, HPV, influenza).  
Principali motivi di mancata vaccinazione sono volontà genitoriale e riferite patologie infettive intercorrenti.

*SIP. Area pediatrica 2024;25:1.*

Raccomandazioni  
e offerte  
vaccinali per  
condizioni di  
rischio nel  
bambino

## Responsabilità e collaborazione

E' richiesta la collaborazione di varie figure professionali, con l'obiettivo di diffondere e aumentare la consapevolezza sull'importanza della vaccinoprofilassi.

Il pediatra di famiglia e gli specialisti hanno un ruolo fondamentale I servizi vaccinali territoriali garantiscono le competenze specialistiche in tema vaccinale e la *governance* di offerte e programmi di vaccinazione