ROPI

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

## RACCOMANDAZIONI 2022

# LE VACCINAZIONI NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

***PREVENIRE INFLUENZA, MALATTIA PNEUMOCOCCICA, COVID-19 E HERPES ZOSTER***

Aprile 2022

## RACCOMANDAZIONI 2022

# LE VACCINAZIONI NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

***PREVENIRE INFLUENZA, MALATTIA PNEUMOCOCCICA, COVID-19 E HERPES ZOSTER.***

## UNA GUIDA PER PAZIENTI

*A cura di:*

**Dr. Federico Giovanni Gobbi**
Malattie Infettive e Tropicali - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

**Dr.ssa Stefania Gori**
Oncologia Medica- IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

**Dr. Matteo Verzè**
Direzione Sanitaria-Igiene Ospedaliera- IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

# SOMMARIO

INTRODUZIONE 5

A - VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE 6
1. Vaccinazione antinfluenzale nella popolazione generale 6
1.1. I vaccini antinfluenzali 6
1.2. Profilo di sicurezza 8
1.3. Efficacia 9
1.4. Copertura vaccinale in Italia nella stagione 2020-2021 10
1.5. Categorie per cui la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per la stagione 2021-2022 12
1.6. Intervallo temporale tra somministrazione vaccino antiinfluenzale e vaccino anti-SARS-CoV-2 14
2. Vaccinazione antinfluenzale nei pazienti oncologici 15
2.1. Perché? 15
2.2. In quali pazienti? 15
2.3. Quali indicazioni? 16
3. Bibliografia 17

B - VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA 20
1. Vaccinazione antipneumococcica nella popolazione generale 20
1.1. Vaccini anti-pneumococco: tipi, effetti collaterali e benefici 21
1.2. Categorie in cui è raccomandata la vaccinazione anti-pneumococco 22
2. Vaccinazione antipneumococcica nei pazienti oncologici 23
2.1. Perché? 23
2.2. In quali pazienti? 24
2.3. Quali indicazioni? 24
3. Bibliografia 25

C - VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV-2 27
1. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nella popolazione generale 27
1.1. I vaccini anti-SARS-CoV-2 autorizzati in Italia 27
1.1.1. Vaccino Cormirnaty (mRNA BNT162b2 di Pfizer/BioNTech) 27
1.1.2. Vaccino Spikevax (mRNA-1273 di Moderna Biothech) 30
1.1.3. Vaccino Vaxzevria (ChAdOx1 nCoV-19 di AstraZeneca) 30
1.1.4. Vaccino Janssen (Ad26.COV2S a vettore virale di Johnson & Johnson) 31
1.1.5. Vaccino Nuvaxovid (di Novavax) 32
1.2. Intervallo temporale tra somministrazione vaccino anti-SARS-CoV-2 e altri vaccini 34
2. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici 35
2.1. Perché? 35
2.2. Efficacia e sicurezza dei vaccini anti-SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici 35
2.3. Quali indicazioni? 36
3. Bibliografia 39

D - VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER 43
1. Vaccinazione anti-Herpes Zoster nella popolazione generale 43
1.1. Incidenza dell'Herpes Zoster 43
1.2. Vaccini anti-Herpes Zoster: efficacia, safety, schedula vaccinale, modalità di somministrazione e indicazioni 44
1.2.1. Vaccino vivo attenuato-ZLV (Zostavax) 45
1.2.2. Vaccino ricombinante adiuvato-RZV (Shingrix) 45
2. Vaccinazione anti-Herpes Zoster nei pazienti oncologici 46
2.1. Perchè? 46
2.2. Efficacia e sicurezza del vaccino RZV nei pazienti oncologici 47
2.3. Quali indicazioni? 48
3. Bibliografia 51

# INTRODUZIONE

**Alcune malattie infettive come l'influenza stagionale, la polmonite pneumococcica (e le altre forme cliniche causate dallo Streptococcus pneumoniae), il COVID-19 e l'Herpes Zoster, nei pazienti oncologici:**

- **hanno una più alta incidenza rispetto alla popolazione generale;**
- **possono, in caso di contagio, causare una sospensione (seppur temporanea) delle terapie antitumorali e avere un decorso clinico, rispetto a quanto osservato nella popolazione generale, caratterizzato da una maggior incidenza di complicazioni, necessità di ospedalizzazione, decesso.**

**Queste malattie infettive sono prevenibili con la somministrazioni di vaccini specifici.** Sebbene l'efficacia dei vaccini possa essere inferiore nei pazienti immunocompromessi (a causa del cancro o delle terapie antitumorali in corso) rispetto a quanto riscontrato nelle persone immunocompetenti, la vaccinazione dei pazienti oncologici può ridurre le complicanze gravi e la mortalità.

**Per questi motivi, i medici dovrebbero prendere in considerazione nei pazienti oncologici:**

- **la vaccinazione antinfluenzale**
- **la vaccinazione anti-pneumococcica**
- **la vaccinazione anti-SARS-CoV-2**
- **la vaccinazione anti-Herpes Zoster.**

**Esistono, in generale, vari tipi di vaccini.**

### Vaccini inattivati

Sono vaccini preparati con componenti (parziali o globali) di batteri o virus o da loro prodotti. Sono vaccini proteici o polisaccaridici: quelli polisaccaridici sono meno immunogenici e possono essere coniugati a proteine che aumentano la risposta immunitaria.

### Vaccini vivi attenuati

Sono vaccini che usano una forma attenuata del virus o del batterio per indurre una risposta immunitaria.

### Vaccini ricombinanti

Sono costituiti da antigeni (geneticamente ingegnerizzati) e sono di solito inattivati.

Sia i vaccini attenuati che i vaccini ricombinanti possono contenere sostanze "adiuvanti" che aumentano cioè la risposta immunitaria.

**I vaccini inattivati e i vaccini ricombinanti (non live=non vivi) possono essere somministrati ai pazienti immunocompromessi.**
**I vaccini con virus attenuati NON dovrebbero essere somministrati ai pazienti considerati altamente immunocompromessi.**

# A - VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

## 1. VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NELLA POPOLAZIONE GENERALE

L'influenza è una malattia respiratoria acuta causata dai virus influenzali- appartenenti alla famiglia Orthomyxoviridae- di tipo A, di tipo B e, molto raramente, di tipo C, che generalmente co-circolano ogni anno in proporzioni variabili a seconda della stagione.
L'influenza si associa a epidemie stagionali che nei Paesi a clima temperato come l'Italia si verificano nei mesi invernali.
Inoltre, si possono verificare a intervalli temporali non prevedibili delle pandemie caratterizzate da tasso di contagio molto elevato e da un quadro clinico più severo.
Le pandemie influenzali sono infatti associate all'emergenza di nuovi virus di tipo A che, sulla loro superficie presentano antigeni (emoagglutinine e neuraminidasi) che non avevano mai circolato prima nella popolazione umana, che risulta quindi particolarmente suscettibile all'infezione.
L'influenza, largamente prevenibile grazie alla vaccinazione e all'uso di mascherine- ha nella maggior parte dei casi una sintomatologia lieve e auto-limitante in 5-7 giorni ma può anche generare quadri clinici severi e complicazioni pericolose per la vita, specialmente in alcune categorie come anziani (ultra 65enni), bambini piccoli, donne in gravidanza e soggetti affetti da malattie croniche, quali il cancro.

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) l'incidenza di influenza in Italia, pur variando da stagione a stagione, si attesta mediamente intorno al 9% della popolazione generale (range 4-15%). La fascia d'età più colpita è quella pediatrica (0-14 anni) con una incidenza media del 26% (range 12-40%) (2).
L'incidenza dell'influenza varia di anno in anno sia in base al grado di diversità dei ceppi virali circolanti rispetto alla stagione precedente che dal sottotipo virale dominante (3).
Nella stagione influenzale 2017-2018 è, ad esempio, risultata particolarmente elevata, con 8 milioni e 677mila casi (4). In Italia si stimano ogni anno 38.000 ricoveri in ospedale in eccesso, attribuibili all'influenza.
Il 90% di decessi da influenza si verifica negli ultra65enni. L'eccesso di mortalità dovuto all'influenza è risultato essere pari a:
7.027 decessi nella stagione 2013-2014
20.259 nella stagione 2014-2015
15.801 nella stagione 2015-2016
24.981 nella stagione 2016-2017 (5).
**L'ISS attribuisce ogni anno in Italia, mediamente, 8.000 decessi per l'influenza e le sue complicanze** (6).
Le cause di morte possono essere dovute a sovra-infezione batterica (più comune) oppure legate al sistema cardiovascolare (infarto miocardico) o quelle derivanti dall'esacerbazione di patologie croniche pre-esistenti (asma bronchiale o BPCO) (7-9).

### 1.1. I VACCINI ANTINFLUENZALI

La composizione dei vaccini antinfluenzali viene aggiornata ogni anno dall'Organizzazione

Mondiale della Sanità che, sulla base delle caratteristiche dei ceppi virali influenzali circolanti durante l'ultima stagione, emana le raccomandazioni sui ceppi da includere nel vaccino per l'anno successivo. Per l'emisfero settentrionale questo processo viene completato nel mese di febbraio al fine di consentire alle Aziende Farmaceutiche di produrre la quantità di vaccino necessaria per la stagione influenzale del successivo autunno (10,11).

Esistono diversi vaccini antinfluenzali, classificabili in base alla tipologia del principio attivo, numero di ceppi virali contenuti nel vaccino e meccanismo di produzione (3,12).

## 1. TIPOLOGIA DEL PRINCIPIO ATTIVO:

**• virus inattivato:**

Split: a base di virus influenzali frammentati. Questo non preclude tuttavia un'adeguata immunogenicità che, unita alla tollerabilità e alla relativa facilità di produzione, rende questa tipologia di vaccino ampiamente utilizzata. Possono essere a dosaggio standard o ad alto dosaggio.

A subunità: contengono gli antigeni di superficie (emoagglutinina e neuraminidasi) purificati. Esistono formulazioni con o senza adiuvante MF59, un'emulsione olio in acqua che promuove il riconoscimento dell'antigene da parte del sistema immunitario e attiva localmente le cellule immunitarie, rinforzando quindi la risposta immunitaria.

• **virus vivo attenuato:** a differenza del vaccino inattivato, induce una forte risposta immunitaria a livello mucosale (IgA) e cellulo-mediata, efficaci nella prevenzione dell'influenza. Nell'ambito della campagna antinfluenzale 2020-2021 il vaccino è stato introdotto per la prima volta in Italia ed è stato somministrato prima ai bambini tra 2 e 6 anni e successivamente esteso a bambini ed adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni.

## 2. NUMERO DI CEPPI VIRALI CONTENUTI NEL VACCINO:

- Trivalenti (due virus di tipo A – H1N1 e H3N2 – e un virus di tipo B – B/Victoria lineage –);
- Quadrivalenti (due virus di tipo A – H1N1 e H3N2 – e due virus B – B/Victoria lineage e B/Yamagata virus –). La necessità di un vaccino quadrivalente nasce con l'evoluzione e la co-circolazione di due lineaggi distinti di virus B. Tale formulazione esiste, in Italia, dal 2014.

## 3. MECCANISMO DI PRODUZIONE:

- crescita dei virus influenzali su uova embrionate di pollo, seguita da concentrazione dei virioni, inattivazione e purificazione degli antigeni;
- crescita dei virus su colture cellulari di cellule di rene canino di tipo MDKC, seguita da concentrazione dei virioni, inattivazione e purificazione degli antigeni;
- ricombinante, preparato in coltura cellulare.

La lista, ai fini regolatori, dei vaccini autorizzati in Italia è riportata nella Tabella 1A.

**TABELLA 1A - VACCINI ANTINFLUENZALI AUTORIZZATI IN ITALIA PER LA STAGIONE 2021-2022**

| Categoria | Ceppi virali | Vaccino | Principio attivo | Meccanismo di produzione | Via di somministrazione | Età |
|---|---|---|---|---|---|---|
| INATTIVATO | T | Agripall S1 | Virus inattivato, subunità | Uova embrionate di pollo | IM o sc | ≥6 mesi |
| | | Influpozzi subunità | Virus inattivato, subunità | Uova embrionate di pollo | IM o sc | ≥6 mesi |
| | | Influvac S | Virus inattivato, subunità | Uova embrionate di pollo | IM o sc | ≥6 mesi |
| | Q | Fluarix tetra | Virus inattivato, subunità | Uova embrionate di pollo | IM | ≥6 mesi |
| | | Influvac S tetra | Virus inattivato, subunità | Uova embrionate di pollo | IM o sc | ≥6 mesi |
| | | Vaxigrip tetra | Virus inattivato, split | Uova embrionate di pollo | IM o sc | ≥6 mesi |
| INATTIVATO ADIUVATO | T | Fluad | Virus inattivato, sub unità, adiuvato | Uova embrionate di pollo | IM | ≥65 anni |
| | Q | Fluad tetra | Virus inattivato, sub unità, adiuvato | Uova embrionate di pollo | IM | ≥65 anni |
| Virus vivo attenuato | Q | Fluenz tetra | Virus influenzale vivo attenuato | Uova embrionate di pollo | Spray nasale | 2-18 anni |
| INATTIVATO su colture cellulari (VIQCC) | Q | Flucelvax tetra | Virus inattivato, subunità | Colture cellulari (cellule di rene canino MDKC) | IM | ≥2 anni |
| Alto dosaggio (VIQhd) | Q | Eflueldа | Virus inattivato, subunità | Uova embrionate di pollo | IM | ≥65 anni |
| Ricombinante (VIQr) | Q | Supemtek | Proteine | DNA ricombinante su coltura cellulare | IM | ≥18 anni |

*Modificata da: Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccini influenzali per la stagione 2020-2021. Disponibile a: www.aifa.gov.it/-/aifa-vaccini-influenzali-perla-stagione-2020-2021. Ultimo accesso: 19 dicembre 2021 (13).*

## 1.2. PROFILO DI SICUREZZA

**Il profilo di sicurezza dei vaccini antinfluenzali è molto elevato.**

Per quanto riguarda i vaccini a virus inattivati, le principali reazioni avverse segnalate nel corso degli studi clinici sono lievi e scompaiono entro 24-48 ore, senza necessità di trattamento: cefalea, mialgia, artralgia, sudorazione, comparsa di febbre, malessere, brividi, affaticamento.

Sono invece comuni reazioni locali quali arrossamento, gonfiore, dolore, ecchimosi, indurimento del sito di iniezione. La frequenza di tali effetti avversi è compresa fra 1 su 10 e 1 su 100 soggetti vaccinati.

Sono stati riferiti, inoltre, eventi rari come trombocitopenia, nevralgie, parestesie, disordini neurologici e reazioni allergiche gravi. Rispetto a questi casi, però, è presente solo una correlazione temporale, mentre la correlazione causale non è mai stata dimostrata.

Per il LAIV (virus vivo attenuato), che si somministra mediante spray nasale, la reazione avversa più frequente è la comparsa di congestione nasale/rinorrea (14).

L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha confrontato i possibili rischi associati all'infezione da virus influenzali con quelli associati alla vaccinazione antinfluenzale

a virus inattivato, in considerazione del fatto che le possibili complicanze derivanti dall'influenza sono decisamente più frequenti rispetto ai rischi da eventi avversi legati alla vaccinazione, confermando così il favorevole rapporto rischi-benefici della vaccinazione (Tabella 2A) (15).

**TABELLA 2A - CONFRONTO FRA RISCHI ASSOCIATI ALL'INFEZIONE DA VIRUS INFLUENZALI E QUELLI ASSOCIATI ALLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE CON VACCINO INATTIVATO**

| Rischi associati all'infezione da virus influenzali | Rischi associati alla vaccinazione antinfluenzale con vaccino a virus inattivato |
|---|---|
| **Sintomi comuni dell'influenza:**<br>• febbre, faringodinia, rinorrea, tosse secca, mialgie, stanchezza, cefalea<br>• croup e bronchiolite nei bambini | **Eventi avversi comuni (>1 su 100 persone vaccinate):**<br>• dolore, rossore, gonfiore nel sito di iniezione<br>• febbricola (1-2 giorni) che può essere più alta nei bambini (>39°C)<br>• stanchezza, mialgia |
| **Possibili complicanze:**<br>• polmonite batterica<br>• otite<br>• sinusite<br>• miocardite<br>• pericardite<br>• peggioramento malattie croniche già esistenti<br>• precipitazione di eventi cardiovascolari o cerebrovascolari severi | **Eventi rari (fra 1 su 100 e 1 su 1.000 persone vaccinate):**<br>• orticaria<br>• convulsioni febbrili nei bambini |
| **Complicanze rare:**<br>• setticemia<br>• encefalopatia<br>• sindrome di Guillain-Barrè<br>• morte | **Eventi avversi molto rari (< 1 su 10.000 persone vaccinate):**<br>• anafilassi<br>• parestesie |

*Modificata da:*
*European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccine safety. Disponibile su: www.ecdc.europa.eu/en/seasonalinfluenza/prevention-and-control/vaccine-safety. Ultimo accesso: 29 novembre 2021 (16)*

*Report Osservatorio GIMBE 3/2021. La vaccinazione antinfluenzale in Italia. Novembre 2021. Disponibile su: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.quotidianosanita.it%2Fallegati%2Fallegato3991393.pdf&clen=21658936&chunk=true; ultimo accesso: 19 dicembre 2021 (14)*

## 1.3. EFFICACIA

La valutazione dell'efficacia dei vaccini contro la malattia influenzale è complessa, in quanto entrano in gioco variabili diverse: dalla popolazione valutata al disegno dello studio clinico utilizzato, dalla severità della stagione influenzale al virus influenzale predominante e alla corrispondenza fra i ceppi virali contenuti nel vaccino e quelli circolanti.

**Una metanalisi di trial clinici controllati e randomizzati pubblicata nel 2012 (17) ha valutato l'efficacia dei vaccini inattivati. L'efficacia combinata (pooled efficacy) di tale tipologia di vaccini è risultata del 59% (IC95% 51%-67%) negli adulti di età compresa fra i 18 e i 65 anni.** La protezione derivante dal vaccino, comunque, è molto variabile di anno in anno e in alcune stagioni risulta essere nettamente ridotta.

In molti Paesi sono state istituite delle Reti per la valutazione annuale dell'efficacia nel mondo reale dei vaccini antinfluenzali. In Europa, per esempio, dalla stagione 2008/2009 l'ECDC ha fondato il network *I-MOVE (Influenza - Monitoring Vaccine Effectiveness)* che ogni anno presenta i risultati di efficacia per età e per ceppo virale contenuto nel vaccino (18). **In generale, è stata stimata un'efficacia dei**

**vaccini antinfluenzali compresa, a seconda degli anni, fra il 30% e il 60%.**
Questi studi da un lato mostrano l'importanza della vaccinazione antinfluenzale ma, dall'altro, evidenziano chiaramente che la protezione fornita da tale vaccino è lontana dall'essere completa. Per tentare di ovviare a questo problema hanno iniziato a essere utilizzati vaccini a dosaggio più elevato o contenenti adiuvanti, in particolar modo per i soggetti anziani che spesso sviluppano una modesta risposta immunogenica al vaccino antinfluenzale inattivato, a causa della perdita di efficienza del sistema immunitario dovuta all'invecchiamento (immunosenescenza).
A tal proposito, una recente revisione sistematica della letteratura pubblicata dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (19) ha valutato e sintetizzato le evidenze disponibili su efficacia, *effectiveness* e sicurezza dei vaccini antinfluenzali inattivati più avanzati e recenti attualmente disponibili, nei soggetti di età ≥18 anni ( Vaccino adiuvato con MF59, Vaccino ad alto dosaggio, Vaccino inattivato su colture cellulari e Vaccino a DNA ricombinate).

Nella CIRCOLARE del Ministero della Salute del 20 dicembre 2021 (20) si raccomanda inoltre di sorvegliare le forme gravi e complicate da virus influenzale confermate in laboratorio nella stagione 2021-2022. Per forme gravi e complicate di influenza confermata si fa riferimento a:
- gravi infezioni respiratorie acute (SARI) ricoverate in Terapia Intensiva e/o il ricorso alla terapia con ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ) in cui sia stata confermata, attraverso specifici test di laboratorio, la presenza di un tipo/sottotipo di virus influenzale;
- sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS) ricoverate in Terapia Intensiva e/o il ricorso alla terapia in ECMO in cui sia stata confermata, attraverso specifici test di laboratorio, la presenza di un tipo/sottotipo di virus influenzale.

**Quando somministare il vaccino antinfluenzale?**
Il vaccino antinfluenzale deve essere somministrato ogni anno, nel periodo ottobre-dicembre.

## 1.4. COPERTURA VACCINALE IN ITALIA NELLA STAGIONE 2020-2021

Il monitoraggio delle coperture vaccinali antinfluenzali, in assenza di un'anagrafe vaccinale attiva per questo tipo di vaccinazione, non avviene in tempo reale.

**I dati relativi alla stagione 2020-2021 (21) evidenziano come siano state raggiunte coperture vaccinali antinfluenzali maggiori rispetto agli anni precedenti:**
- **23,7% nella popolazione generale (rispetto al 16,8% della stagione precedente) e**
- **65,3% negli ultra65enni (rispetto al 54,6% della stagione 2019-2020):**

**questi ultimi valori sono peraltro ancora lontani dagli obiettivi del 75% (minimo) e 95% (ottimale) per le categorie a rischio (Figure n.1-4A).**

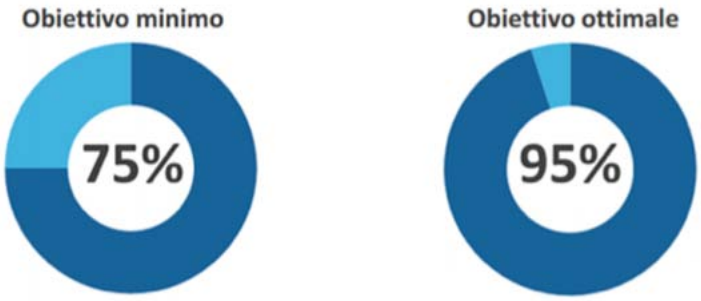
## FIGURA N.1A - DATI COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE IN ITALIA – STAGIONE 2020-2021

*https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto*

**Dati copertura vaccinale antinfluenzale in Italia – Stagione 2020-2021**

Per ridurre significativamente morbosità, complicanze e mortalità per influenza, è necessario raggiungere coperture vaccinali elevate nei gruppi di popolazione target, in particolare negli over 65 anni e nei soggetti ad alto rischio di tutte le età.

**OBIETTIVO DI COPERTURA VACCINALE PER TUTTI I TARGET**




**Dati sulle vaccinazioni antinfluenzali nella popolazione generale**

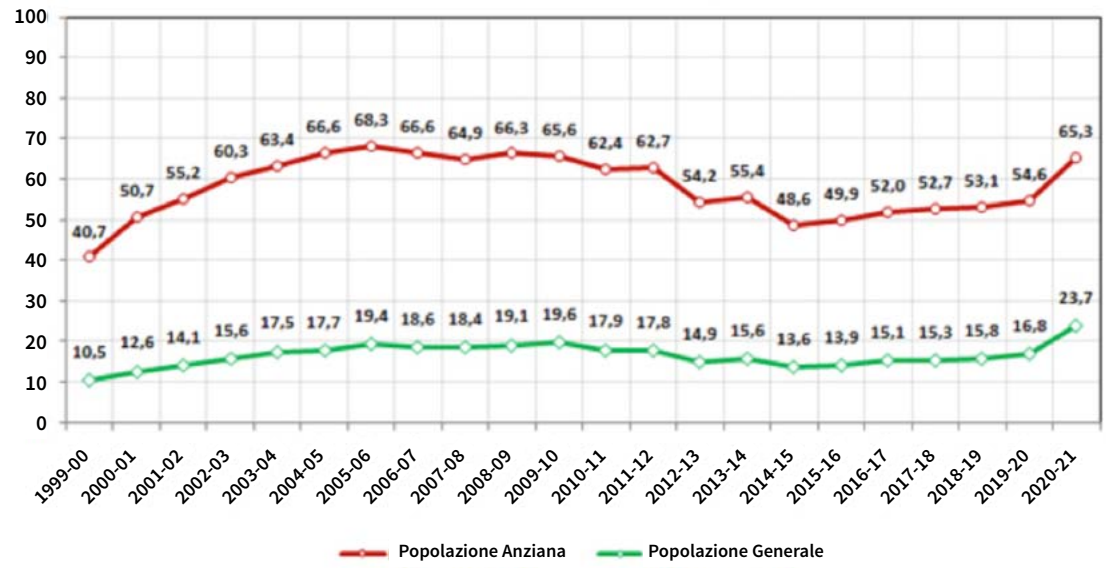
Le coperture vaccinali della stagione 2020-2021, aggiornate al 24 luglio 2021, sono sensibilmente aumentate (23,7%) rispetto alla stagione precedente (16,8%).

**Dati sulle vaccinazioni antinfluenzali negli anziani**

Nella prima metà degli Anni Duemila, l'andamento dei dati di copertura del vaccino antinfluenzale, negli over65, mostra un trend positivo. A partire dalla stagione 2009-2010, si osserva un drastico calo, passando da una copertura del 65,5% al 48,6%, registrato nella stagione 2014-2015. Dalla stagione 2015-2016 l'andamento mostra un costante aumento della copertura vaccinale arrivando al 65,3% dell'ultima stagione. La copertura degli anziani è aumentata di circa 11 punti percentuali rispetto alla stagione precedente.

## FIGURA N.2A - DATI COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE IN ITALIA DALLA STAGIONE 1999-2000 ALLA STAGIONE 2020-2021

*Fonte: Elaborazioni del Ministero della Salute- Istituto Superiore di Sanità, sulla bse dei riepiloghi inviati da Regioni e Province autonome. 24 luglio 2021.*
*https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto*



Tuttavia tale miglioramento può essere legato alla pandemia COVID-19 e alla sensibilizzazione che è stata fatta nell'autunno 2020 (quando ancora non erano disponibili i vaccini anti-SARS-Cov2) nei confronti della vaccinazione antinfluenzale.

È importante quindi pianificare strategie nazionali, da declinare poi a livello regionale e locale, centrate su una comunicazione/informazione rivolte alla popolazione generale sulla campagna vaccinale antinfluenzale.

Inoltre sarebbe importante un maggior coinvolgimento degli specialisti impegnati nell'assistenza delle persone target e dei pazienti affetti da malattie croniche.

**FIGURA N. 3A - DATI COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE IN ITALIA NELLA STAGIONE 2020-2021 NEGLI ANZIANI (ETÀ >= 65 ANNI). DATO NAZIONALE 65,3%.**

*https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto*

## 1.5. CATEGORIE PER CUI LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE È RACCOMANDATA PER LA STAGIONE 2021-2022

Nella Circolare annuale "Circolare Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022" del Ministero della Salute dell'8 aprile 2021 (22) il vaccino antinfluenzale è indicato per tutti i soggetti (da sei mesi di età) che desiderano evitare la malattia influenzale e non presentino specifiche controindicazioni.

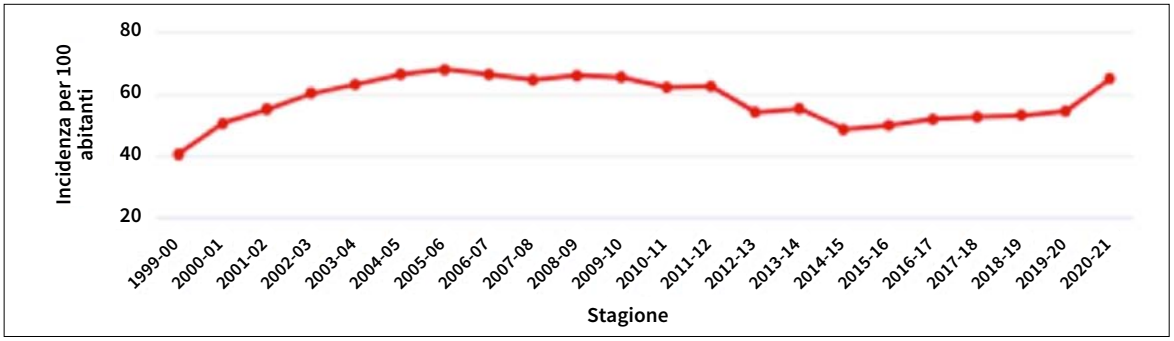
La vaccinazione viene offerta gratuitamente ai soggetti che, per le loro condizioni personali, corrono un maggior rischio di andare incontro a complicanze nel caso contraggano l'influenza.

Visto il particolare momento legato alla pan-

**FIGURA N. 4A- DATI COPERTURA VACCINALE ANTINFLUENZALE IN ITALIA NEGLI ANZIANI (ETÀ >= 65 ANNI) DALLA STAGIONE 1999-2000 ALLA STAGIONE 2020-2021**

*Fonte: Ministero della Salute (Aggiornamento 24 luglio 2021)*

*https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto*



demia di COVID-19, per la stagione 2021-2022, la Circolare sottolinea che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda di riconsiderare la priorità dei gruppi a rischio per la vaccinazione antinfluenzale durante la pandemia (Tabella 3A).

**TABELLA 3A - PRIORITÀ DEI GRUPPI A RISCHIO PER LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE DURANTE LA PANDEMIA COVID-19.**

*Gruppi a rischio con la massima priorità*
- Operatori sanitari: gli operatori sanitari, compresi gli operatori sanitari ospedalieri e quelli delle strutture di assistenza a lungo termine, sono considerati uno dei gruppi di massima priorità a cui somministrare il vaccino antinfluenzale durante la pandemia COVID-19 per ridurre al minimo: l'assenteismo dovuto all'influenza, la trasmissione dell'influenza a pazienti vulnerabili e l'impatto sul sistema sanitario in generale.
- Adulti anziani: l'OMS raccomanda di considerare attentamente di dare la priorità agli adulti anziani ricoverati in strutture assistenziali a lungo termine o assistiti a domicilio. Inoltre, si dovrebbe considerare di estendere questo gruppo a rischio includendo gli adulti oltre i 50 anni di età che sono a più alto rischio di COVID-19 grave.

*Ulteriori gruppi a rischio, in nessun ordine particolare*
- Donne in gravidanza: Le donne in gravidanza appartengono alla popolazione con la massima priorità per l'offerta vaccinale e, se le scorte lo permettono, dovrebbero ricevere il vaccino in via prioritaria.
- Persone con patologie di base: le persone con patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza, quali diabete, ipertensione, HIV/AIDS, asma e altre malattie croniche cardiache o polmonari sono probabilmente a più alto rischio di malattia COVID-19 grave.
- Bambini: Anche se i dati attualmente indicano che i bambini, in particolare quelli di età inferiore ai 5 anni, non sono a maggior rischio di COVID-19 grave, rimangono un gruppo prioritario per l'offerta della vaccinazione antinfluenzale a causa del loro rischio di forme gravi di influenza, in particolare quelli di età compresa tra i 6 mesi e i due anni. I paesi che si sono dotati di formulazioni specifiche di vaccini antinfluenzali mirati per l'uso nei bambini (ad esempio, vaccini antinfluenzali vivi attenuati) dovrebbero continuare a somministrarli.

***Elenco delle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente.***
***Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza:***
- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza e nel periodo "postpartum".
- Soggetti dai 6 mesi ai 65 anni di età affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
  a. malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO)
  b. malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite
  c. diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30)
  d. insufficienza renale/surrenale cronica
  e. malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie
  **f. tumori e in corso di trattamento chemioterapico**
  g. malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV
  h. malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali
  i. patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici
  j. patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari)
  k. epatopatie croniche.
- **Soggetti di età pari o superiore a 65 anni.**
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale.
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
- Familiari e contatti (adulti e bambini) di soggetti ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che il soggetto a rischio sia stato o meno vaccinato).

Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori:
- Medici e personale sanitario di assistenza in strutture che, attraverso le loro attività, sono in grado di trasmettere l'influenza a chi è ad alto rischio di complicanze influenzali.
- Forze di polizia
- Vigili del fuoco

- Altre categorie socialmente utili che potrebbero avvantaggiarsi della vaccinazione, per motivi vincolati allo svolgimento della loro attività lavorativa; a tale riguardo, la vaccinazione è raccomandata ed è facoltà delle Regioni/PP.AA. definire i principi e le modalità dell'offerta a tali categorie.
- Infine, è pratica internazionalmente diffusa l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antinfluenzale da parte dei datori di lavoro ai lavoratori particolarmente esposti per attività svolta e al fine di contenere ricadute negative sulla produttività.

Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani:

- Allevatori
- Addetti all'attività di allevamento
- Addetti al trasporto di animali vivi
- Macellatori e vaccinatori
- Veterinari pubblici e libero-professionisti

Altre categorie

- Donatori di sangue

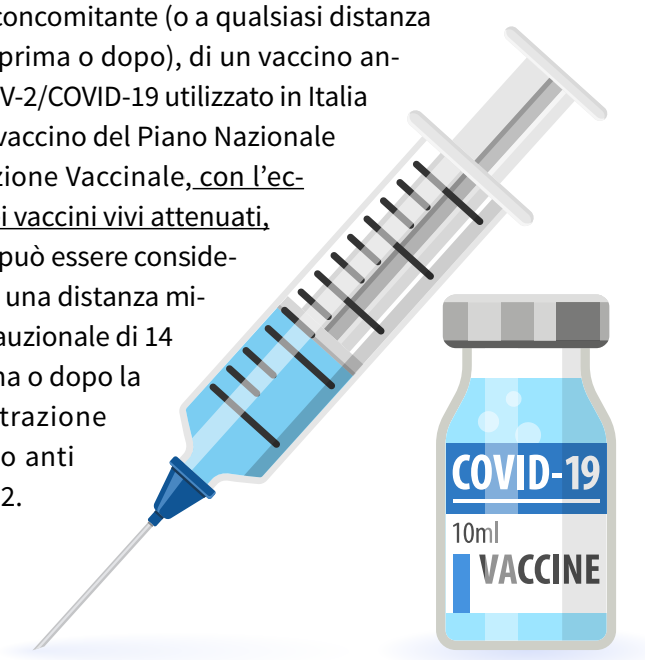
*Modif. da: Circolare Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022" del Ministero della Salute dell'8 aprile 2021. Disponibile a:*

*https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null (22)*

## 1.6. INTERVALLO TEMPORALE TRA SOMMINISTRAZIONE VACCINO ANTINFLUENZALE E VACCINO ANTI-SARS-COV-2

Il Ministero della Salute nella Circolare n. 44591 del 2 ottobre 2021 ha pubblicato la nota congiunta di Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, AIFA e Istituto Superiore di Sanità con oggetto *"Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini"* (23).

Nella nota si riporta quanto segue.
"In considerazione dell'avvicinarsi della campagna di vaccinazione anti-influenzale, è possibile che alcune categorie di soggetti per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente siano allo stesso tempo eleggibili per la vaccinazione antiSARS-CoV-2/COVID-19 (es. gruppi target della dose addizionale o booster, persone over 60 non ancora vaccinate, etc…). Sebbene nelle schede tecniche dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 autorizzati da EMA non siano presenti, ad oggi, indicazioni relative alla loro somministrazione concomitante con altri vaccini, tenuto conto delle attuali indicazioni espresse dalle principali autorità di Sanità Pubblica internazionali e relativi Comitati Consultivi e dei dati preliminari relativi alla co-somministrazione di vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 con vaccini antinfluenzali, **sarà possibile programmare la somministrazione dei due vaccini**, nel rispetto delle norme di buona pratica vaccinale, **nella medesima seduta vaccinale**, fermo restando che una eventuale mancanza di disponibilità di uno dei due vaccini non venga utilizzata come motivo per procrastinare la somministrazione dell'altro.
Sarà possibile altresì effettuare la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo), di un vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 utilizzato in Italia e un altro vaccino del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, con l'eccezione dei vaccini vivi attenuati, per i quali può essere considerata valida una distanza minima precauzionale di 14 giorni prima o dopo la somministrazione del vaccino anti SARS-CoV-2.



## 2. VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

### 2.1. PERCHÉ?

Nelle persone affette da tumore, l'influenza può determinare un aumentato rischio di complicanze, anche mortali (soprattutto polmonite, spesso aggravata dalla sovrapposizione di infezioni batteriche delle vie respiratorie, in particolare da pneumococco), con un tasso di mortalità che varia dal 9% al 33% in base al tipo di tumore ( Ariza-Hereda E 2015) (24).
Alcuni studi condotti nel 2020 in persone di ≥65 anni d'età, non vaccinate per SARS-CoV-2, hanno evidenziato come la vaccinazione antinfluenzale possa offrire una maggior protezione per chi dovesse contrarre il nuovo Coronavirus, riducendo le complicanze e la mortalità da COVID-19, con meccanismi ancora non ben chiariti (25-29).

Alla luce della recente pandemia, provocata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2, è inoltre ancora più importante somministrare la vaccinazione antinfluenzale a tutti i pazienti oncologici per ridurre il rischio di sovrapposizioni e anche di sindromi febbrili, che mimando COVID-19 possano interrompere od ostacolare l'iter terapeutico e il monitoraggio clinico del paziente oncologico, impedendone l'accesso in Oncologia.

### 2.2 IN QUALI PAZIENTI?

La vaccinazione antinfluenzale in pazienti oncologici è sicura e minimamente invasiva. Va utilizzata ampiamente nel paziente in corso di trattamento attivo (chemioterapia, terapie a bersaglio molecolare e immunoterapia, radioterapia) anche in età giovanile, specialmente se affetto da neoplasia in stadio avanzato (30-31).
La vaccinazione antinfluenzale è sempre raccomandata per i pazienti oncologici in terapia con inibitori dei checkpoint immunitari per

malattia avanzata o metastatica, indipendentemente dall'età e dalle altre comorbilità, poiché si è dimostrata ben tollerata ed efficace nel prevenire le complicanze severe dell'influenza (11,8% di complicanze tra i pazienti vaccinati rispetto al 38,3% tra i pazienti oncologici non vaccinati; p=0,002) in uno studio prospettico osservazionale multicentrico condotto in questo sottogruppo di pazienti oncologici (32).
Nei pazienti liberi da malattia dopo 5 anni dal completamento di un trattamento oncologico attivo e nei pazienti sottoposti a chirurgia curativa che non richiede trattamento medico successivo, la vaccinazione antinfluenzale andrebbe proposta in accordo con le raccomandazioni per la popolazione generale, basate su età e comorbilità (31).
Nella Circolare annuale *"Circolare Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022"* del Ministero della Salute dell'8 aprile 2021(22) il vaccino antinfluenzale è indicato per tutti i soggetti (da sei mesi di età) che desiderano evitare la malattia influenzale e non presentino specifiche controindicazioni e **viene offerta gratuitamente ai soggetti che, per le loro condizioni personali, corrono un maggior rischio di andare incontro a complicanze nel caso contraggano l'influenza.**
Visto il particolare momento legato alla pandemia di COVID-19, per la stagione 2021-2022, la Circolare (22) sottolinea che l'Organizzazio-

ne Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda di riconsiderare la priorità dei gruppi a rischio per la vaccinazione antinfluenzale durante la pandemia e indica tra i gruppi a rischio anche i pazienti oncologici in terapia antitumorale (Tabella 3A).
La vaccinazione precoce anche dei familiari vicini al paziente oncologico e del personale sanitario è fortemente raccomandata, poiché ha significative implicazioni nella riduzione della circolazione del virus e quindi del rischio di infezione dei soggetti più fragili.

## 2.3. QUALI INDICAZIONI?

### QUALI TIPI DI VACCINI ANTINFLUENZALI NEI PAZIENTI ONCOLOGICI?

**È raccomandato l'uso di vaccino inattivato,** trivalente o quadrivalente (è stato approvato recentemente in Italia il vaccino quadrivalente su colture cellulari).

Pur in assenza di dati conclusivi di maggiore efficacia, è consigliabile la somministrazione del vaccino adiuvato, potenzialmente più immunogenico, soprattutto negli anziani e nei pazienti in corso di immunoterapia.

Per le modalità di somministrazione, consultare Tabella 1A.

### QUANDO SOMMINISTRARE IL VACCINO ANTINFLUENZALE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI?

**Sono scarsi i dati relativi al timing di somministrazione della vaccinazione antinfluenzale rispetto ai trattamenti antitumorali** (30).
Sebbene la vaccinazione tenda a indurre una risposta anticorpale meno competente e più lenta nei pazienti che ricevono trattamenti citotossici (in particolare chemioterapia) rispetto a quella indotta nella popolazione generale, l'efficacia sierologica del vaccino e la sua sicurezza sono indipendenti dal momento della somministrazione in corso di terapia oncologica. Ritenendosi prioritaria la prevenzione temporale del picco epidemico, e considerata la latenza di almeno due settimane per conseguire una protezione vaccinale, è dunque **importante somministrare il vaccino all'inizio della stagione influenzale non appena le condizioni cliniche del paziente lo consentano, indipendentemente dalle tempistiche di somministrazione della terapia oncologica** (33).

Il vaccino antinfluenzale (NON con vaccini vivi attenuati) e il vaccino anti-COVID-19 può essere somministrato in maniera concomitante ( o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo il vaccino anti-COVID-19) anche nei pazienti oncologici (23).

### AZIONI DI SENSIBILIZZAZIONE

Sono importanti, anche per la presenza della pandemia COVID-19, ulteriori azioni di sensibilizzazione nei confronti della vaccinazione antinfluenzale, pianificando strategie nazionali, da declinare poi a livello regionale e locale, centrate su una comunicazione/informazione rivolte ai pazienti oncologici.

Inoltre sarebbe importante un maggior coinvolgimento degli specialisti impegnati nell'assistenza delle persone con neoplasia: **emerge la necessità di una maggiore sensibilizzazione degli Oncologi e dei Medici di Medicina Generale nei confronti della vaccinazione antinfluenzale, sottolineando i benefici derivanti da questo tipo di vaccinazione.**

## 3. BIBLIOGRAFIA

1. Ministero Salute, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Istituto Superiore di Sanità, Agenas, AIFA Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Gazzetta Ufficiale della repubblica Italiana 24-3-2021, Serie gen. n.72; pag 38-50. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=24/03/2021&redaz=21A01802&artp=1&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=002

2. Istituto Superiore di Sanità- Influenza. Aspetti epidemiologici. Disponibile su: http://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-italia; data ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

3. Treanor JJ. Influenza vaccination. NEJM 2016;375:1261-8.

4. Istituto Superiore di Sanità- Rapporto epidemiologico InfluNet. Stagione influenzale 2017-2018. Disponibile su: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.salute.gov.it%2Fportale%2Ftemi%2Fdocumenti%2Fepidemiologica%2FInflunet_2018_17.pdf&clen=887928&chunk=true; data ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

5. Rosano A et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent Seasons (2013/14-2016/17 seasons). Int J Infect Dis 2019; 88:127-134.

6. Istituto Superiore di Sanità-Mortalità per influenza. Disponibile su: http://www.epicentro.iss.it/influenza/sorveglianza-mortalita-influenza; data ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

7. Warren-Gash C et al. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. Lancet Infect Dis 2009t;9:601-10.

8. Rohde G et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case-control study. Thorax 2003;58:37-42.

9. Browne LR et al. Asthma and pneumonia. Pediatric Clin North Am 2010; 57:1347-56.

10. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021-2022 northern hemisphere influenza season. Disponibile su: www.who.int/publication/i/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2021-2022-northern-hemisphere-influenza-season; data ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

11. European Medicines Agency. Update of EU recommendations for 2021–2022 seasonal flu vaccine composition. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/news/update-eu-recommendations-2021-2022-seasonal-flu-vaccine-composition;data ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

12. Bonanni P et al. The appropriateness of the use of influenza vaccines: Recommendations from the latest seasons in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2018;14:699-705.

13. Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccini influenzali per la stagione 2020-2021. Disponibile a: www.aifa.gov.it/-/aifa-vaccini-influenzali-perla-stagione-2020-2021. Ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

14. Report Osservatorio GIMBE 3/2021. La vaccinazione antinfluenzale in Italia. Novembre 2021. Disponibile su: chrome-www.quotidianosanita.it%2Fallegati%2Fallegato3991393.pdf&clen=21658936&chunk=true; ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

15. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccine safety. Disponibile su: www.ecdc.europa.eu/en/seasonalinfluenza/prevention-and-control/vaccine-safety. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

16. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccine safety. Disponibile su: www.ecdc.europa.eu/en/seasonalinfluenza/prevention-and-control/vaccine-safety. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.

17. Osterholm MT et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2012;12:36-44.

18. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccine effectiveness. Disponibile a: www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccine-effectiveness. Ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Disponibile a: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines. Ultimo accesso: 19 dicembre 2021.

20. CIRCOLARE del Ministero della Salute del 20 dicembre 2021. Monitoraggio dell'andamento delle forme gravi e complicate da virus influenzale confermate in laboratorio, stagione 2021-2022.
Disponibile su: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84636&parte=1%20&serie=null
Ultimo accesso: 30 Dicembre 2021

21. Ministero della Salute. Dati copertura vaccinale antinfluenza 2020-2021. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/influenza/dettaglioContenutiInfluenza.jsp?lingua=italiano&id=679&area=influenza&menu=vuoto
Ultimo accesso: 30 Dicembre 2021

22. Circolare Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022" del Ministero della Salute dell'8 aprile 2021. Disponibile a: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79647&parte=1%20&serie=null
Ultimo accesso: 29 dicembre 2021.

23. Circolare del Ministero della Salute n. 44591 del 2 ottobre 2021. Nota congiunta di Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, AIFA e Istituto Superiore di Sanità con oggetto "Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini". https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=83013&parte=1%20&serie=null

24. Ariza-Hereda E , Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. Human Vaccines Immunother 2015; 11:2606-2614.

25. Rubin R. What happens when COVID-19 collides with flu season? JAMA 2020; 324:923-5.

26. Zanettini C et al. Influenza vaccination and COVID19 mortality in the USA. Vaccines 2021; 9:427. https://doi.org/10.3390/vaccines9050427

27. Marin-Hernandez D et al. Epidemiological evidence for association between higher influenza vaccine uptake in the elderly and lower COVID-19 deaths in Italy. J Med Virol 2021; 93:64-65.

28. Amato M et al. Relationship between influenza vaccination coverage rate and COVID-19 outbreak: an Italian ecological study. Vaccines 2020; 8:535. https://doi.org/10.3390/vaccines8030535

29. Fink G et al. Inactivated trivalent influenza vaccination is associated with lower mortality among patients with COVID-19 in Brazil. BMJ Evid Based Med 2020. 10.1136/bmjebm-2020-111549

30. Pedrazzoli P et al. Vaccination for seasonal influenza in patients with cancer: recommendations of the Italian Society of medical Oncology (AIOM). Ann Oncol 2014; 25:1243-1247.

31. Pedrazzoli P et al. Update of the recommendations of the Italian Society of Medical Oncology on vaccination for seasonal influenza and pneumococcal infection in patients with cancer: Focus on prevention of pneumonia. Eur J Cancer Care 2018; 27:e12817. https://doi.org/10.1111/ecc.12817

32. Bersanelli M et al. Influenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective observational study (INVIDIa-2). J Immunother Cancer 2021; 9:e002619. Doi:10.1136/jitc-2021-002619

33. Pedrazzoli P, Cinieri S, Bersanelli M. Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica in oncologia- AIOM- Gennaio 2021. Disponibile a: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/01/2021_Racc_vacc_antiinfluenzale_AIOM_agg.pdf Ultimo accesso:29 dicembre 2021

# B - VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA

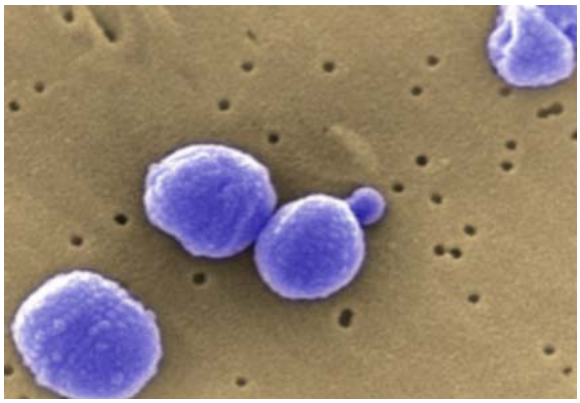
## 1. VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Lo Streptococcus pneumoniae (o Pneumococco) è un batterio diplococco Gram-positivo (Figura n.1B). Degli oltre 90 sierotipi identificati sulla base delle caratteristiche chimiche e sierologiche dei polisaccaridi che costituiscono la sua capsula batterica, circa 30-40 sono in grado di procurare infezioni nell'uomo e, di questi, 15 sierotipi da soli causano l'80% delle infezioni pneumococciche invasive.

Lo pneumococco, normalmente presente nel faringe dei soggetti sani (dal 20% al 60% nel periodo autunno-inverno) è comunemente responsabile di:

- **infezioni pneumococciche non invasive** → otite media, sinusite paranasale, polmonite senza batteriemia
- **infezioni pneumococciche invasive** (Invasive Pneumococcal Disease=IPD) → meningite, batteriemia, polmonite con batteriemia (Figura n.2B).

**FIGURA N.1B - PNEUMOCOCCHI**



Le fasce di popolazione che presentano il maggior rischio di infezione pnemococcica invasiva sono quella pediatrica, particolarmente i bambini sotto i 2 anni, e quella anziana, soprattutto le persone ≥65 anni d'età (Figura n.3B).

I casi di malattia pneumococcica invasiva notificati in Italia tra il 2007 e il 2017 sono stati oltre 10.000 (e più alta è risultata l'incidenza nelle persone con ≥65 anni d'età), con una mortalità correlata del 10-25% (1).

**FIGURA N. 2B - MALATTIA PNEUMOCOCCICA NON-INVASIVA E MALATTIA PNEUMOCOCCICA INVASIVA (IPD).**

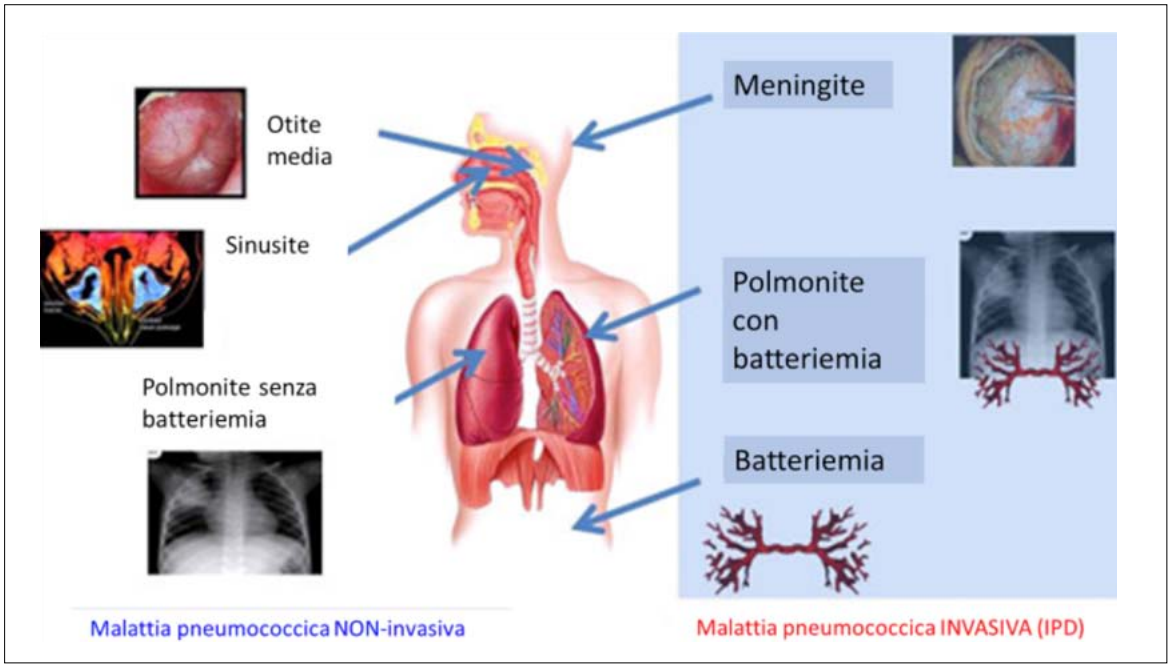
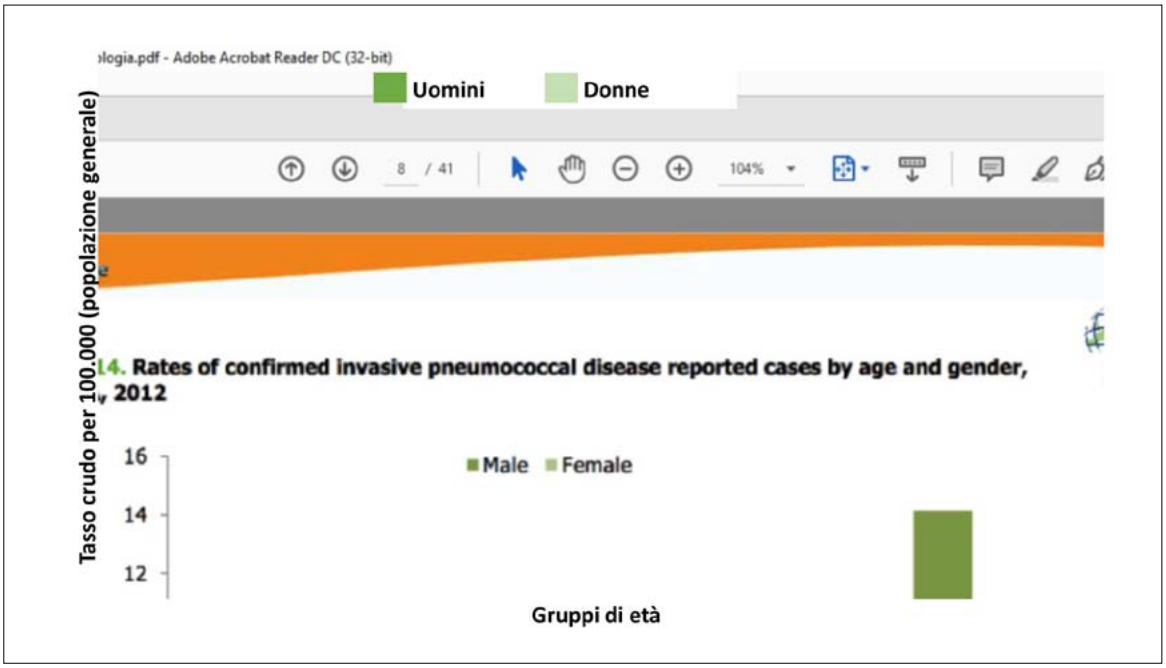


**FIGURA N.3B - TASSI DI MALATTIA PNEUMOCOCCICA INVASIVA (IPD) PER ETÀ E PER GENERE IN EUROPA (EU/EEA) NEL 2012.**

*Fonte: Reports di Austria, Repubblica Ceca, Danimarca, Estonia, Finlandia, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Italia, Lettonia, Lituania, Lussemburgo, Malta, Norvegia, polonia, Romania, Slovacchia, Slovenia, Svezia, Gran Bretagna.*
***European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC SURVEILLANCE REPORT. Annual epidemiological report. Vaccine-preventable diseases- invasive bacterial diseases, 2014.***




## 1.1. VACCINI ANTI-PNEUMOCOCCO: TIPI, EFFETTI COLLATERALI E BENEFICI

Oggi sono disponibili per la vaccinazione anti-pneumococcica due tipi di vaccini: il vaccino polisaccaridico (PPSV) e il vaccino coniugato 13-valente (PCV-13).

Il vaccino polisaccaridico PPSV, in commercio da qualche decennio, determina una risposta immunitaria di tipo T-indipendente: quindi non induce una memoria immunologica né una immunità muconasale. Inoltre quando anche fosse indotta, l'efficacia protettiva del PPSV si riduce entro 3 anni dalla vaccinazione e risulta minore negli anziani e nei soggetti con plurimorbidità.

Il vaccino coniugato PCV induce una risposta immunologica T-dipendente: determina quindi una memoria immunologica a lungo termine che può durare tutta la vita ed è efficace sia nei bambini sotto i 2 anni d'età che negli adulti e negli anziani.

A febbraio 2022 inoltre EMA ha autorizzato un altro vaccino antipneumococcico polisaccaricdico coniugato 20-valente sulla base di studi di fase 1, di fase 2 e di fase 3, vaccino ancora non disponibile in Italia. Nei tre trial di fase 3 sono stati arruolati soggetti adulti di età ≥18 anni (2), tra 18 e 49 anni mai vaccinati (3) e di età ≥65 anni già sottoposti a differenti vaccinazioni antipneumococciche (4), evidenziando una buona tollerabilità e robuste e consistenti risposte immuni.

Gli effetti collaterali dei due vaccini anti-pneumococco oggi in commercio in Italia sono:

- per il vaccino PPSV: febbre >39°C in meno dell'1% dei casi e reazione nel sito di iniezione nel 10% dei casi;
- per il vaccino PCV-13: febbre >39°C in meno dell'1% dei casi e reazione nel sito di iniezione nel 50% dei casi.

A fronte di questi effetti collaterali viene riportata una drastica riduzione della prevalenza di malattia pneumococcica invasiva e non invasiva sia nei bambini che negli anziani, come

riportato dai dati registrati in Inghilterra e in Galles dopo l'introduzione della vaccinazione con PCV 13-valente (5).

**In Italia, la copertura vaccinale antipneucococco è ancora bassa: 24-30% (6).**

## 1.2. CATEGORIE IN CUI È RACCOMANDATA LA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA

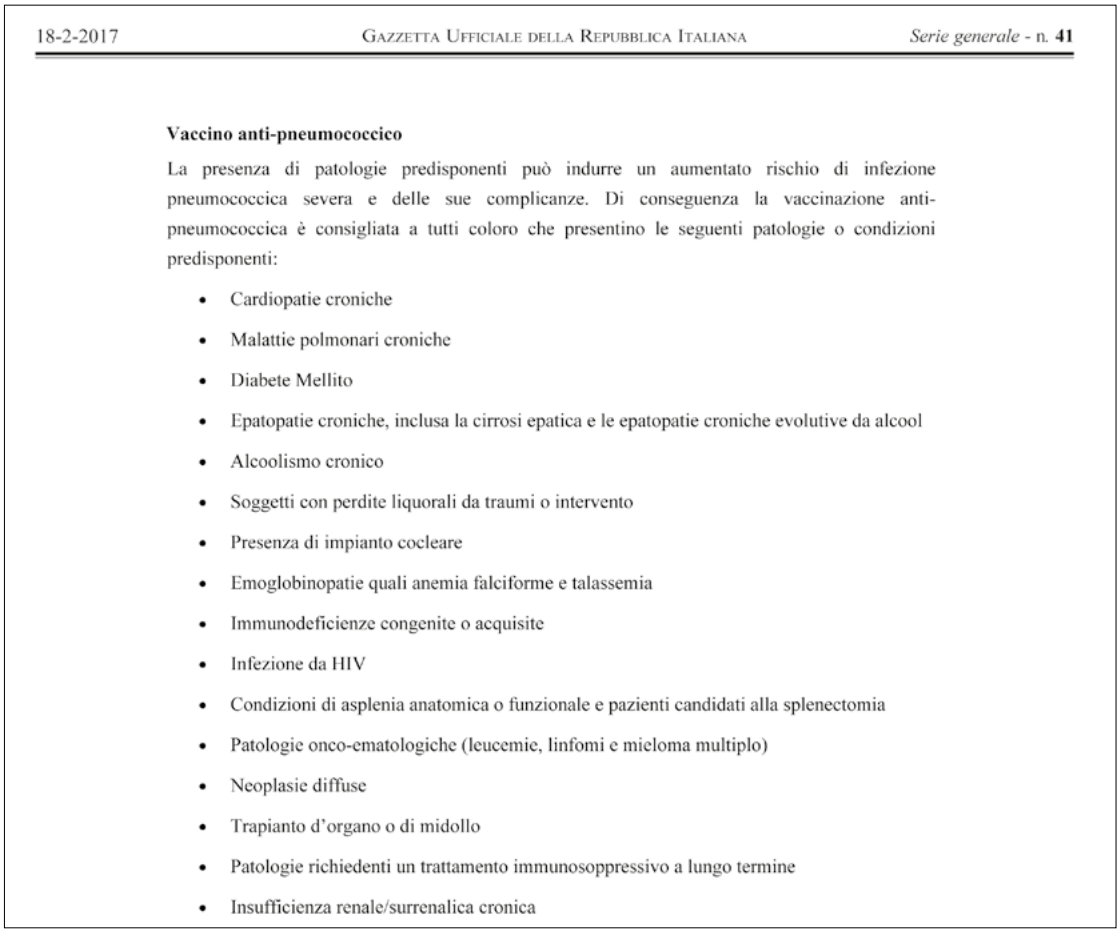
Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prorogato a tutto il 2021 (7) prevede la vaccinazione dei bambini al 3°-5° e 11° mese di vita con vaccino PCV.

Il medesimo Piano ha previsto, dal 2017, l'introduzione della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti ≥ 65 anni, con l'obiettivo di raggiungere una copertura vaccinale del 40% nel 2017, del 55% nel 2018 e del 75% nel 2019 e 2020 (7,8). In questi soggetti è necessario offrire attivamente la vaccinazione con **vaccino pneumococcico coniugato (PCV)** seguita, dopo 2 mesi, da una dose di **vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV)**, ponendo attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immune. In alcuni regioni italiane, ad oggi viene ancora seguito il Piano Vaccinale Regionale che prevede la somministrazione del vaccino 13-valente in mono-somministrazione, come ad esempio nella regione Veneto ( DGR n. 1564 del 26 agosto 2014).

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (7) ha inoltre previsto la vaccinazione di alcune categorie ad alto rischio (Tabella 1B).

**TABELLA 1B - CATEGORIE DI PERSONE AD ALTO RISCHIO IN CUI È CONSIGLIATA LA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO.**

*Modificata da: Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (7).*



18-2-2017 GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA *Serie generale* - n. **41**

**Vaccino anti-pneumococcico**

La presenza di patologie predisponenti può indurre un aumentato rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze. Di conseguenza la vaccinazione anti-pneumococcica è consigliata a tutti coloro che presentino le seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- Cardiopatie croniche
- Malattie polmonari croniche
- Diabete Mellito
- Epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool
- Alcoolismo 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
- Insufficienza renale/surrenalica cronica

**La vaccinazione anti-pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antinfluenzale, ma può pure essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata, secondo le attuali indicazioni, in una sola volta nella vita.**

## 2. LA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

### 2.1. PERCHÉ?

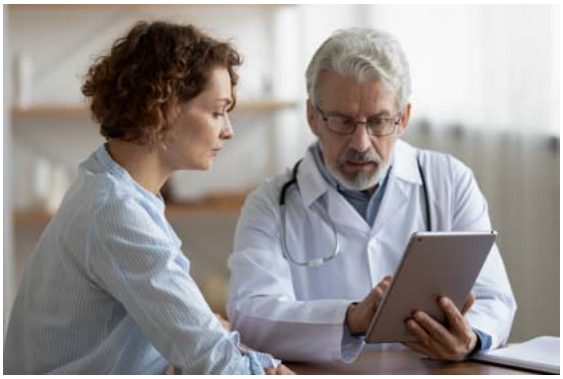
**La vaccinazione antipneumococcica va presa in considerazione nei pazienti oncologici, affetti da tumori solidi o ematologici, perché a maggior rischio di infezione pneumococcica invasiva.**

Infatti, in uno studio olandese (9) che ha valutato il numero di infezioni pneumococciche invasive (IPD) registrate dal 2004 al 2016, è stato evidenziato come il 20% di IPD sia stato riportato nei pazienti oncologici (e cioè in 1.453 dei 7.167 casi registrati). Di questi 1.473 casi, 478 (33%) si erano verificati in pazienti con malattie oncologiche ematologiche e 917 (63%) in pazienti con tumori solidi e 58 (4%) in pazienti con entrambe le forme tumorali (Tabella 2B).
I tassi di incidenza sono risultati essere pari a 15 casi/100.000 negli adulti senza tumore vs 482 casi/100.000 nei pazienti con tumori ematologici e 79/100.000 nei pazienti con tumori solidi (Tabella 2B). L'incidenza di IPD è risultata essere superiore, sia nei pazienti con neoplasie ematologiche che solide, negli ultra65enni rispetto alle altre fasce d'età. Il tasso di mortalità è stato del 12,8% nella popolazione senza tumore. Tra i pazienti oncologici, il tasso di mortalità è stato pari al 16,9% nei pazienti con neoplasie ematologiche e pari al 21,8% nei pazienti con tumori solidi (Tabella 2B), con un tasso di mortalità più alto negli ultra65enni in entrambi i casi.
La più alta incidenza di IPD nei pazienti oncologici ultra65enni rispetto a quella riportata nelle altre fasce d'età è stata riportata anche da altri studi (10-13).

**TABELLA 2B - INCIDENZA DI INFEZIONE PNEUMOCOCCICA INVASIVA (IPD) E MORTALITÀ DA IPD IN OLANDA NEL PERIODO 2004-2016.**
*Da: Garcia Garrido HM et al, Inter J Infect Dis 2021; 106:237-245.*

| Dati olandesi registrati dal 2004 al 2016 | | | |
|---|---|---|---|
| | **No. casi registrati di IPD*** | **Incidenza di IPD*** | **Mortalità da IPD*** |
| N. casi registrati TOTALI | 7.167 | | |
| N. casi registrati tra gli adulti senza tumore | 5.714 | 15 casi / 100.000 | 12,8% |
| N. casi registrati tra i pazienti con neoplasie | 1.453 (20% di 7.167) | 107 casi / 100.000 | |
| Pazienti con:<br>- neoplasie ematologiche | 536 / 1.453 (37%) | 482 casi / 100.000 | 16,9%<br>(p value vs adult senza tumore = 0,23) |
| - tumori solidi | 917 / 1.453 (63%) | 79 casi / 100.000 | 21,8%<br>(p value vs adult senza tumore < 0,001) |

*** IPD = Invasive Pneumococcal Disease**
*Modificata da: Garcia Garrido HM et al. Inter J infect Dis 2021; 106:237-245.*



Inoltre, con l'introduzione in Olanda, dal 2006, della vaccinazione antipneumococco nell'infanzia, si è registrato un declino della IPD tra gli anziani della popolazione generale, così come in altri Stati europei e negli Stati Uniti (14,15) e una riduzione di IPD significativa tra i pazienti con malattie ematologiche (IRR 0,65; 95%CI 0,51-0,84) e una riduzione di IPD, anche se non statisticamente significativa, tra i pazienti con tumori solidi (HR 0,88; CI95% 0,72-1,07).

Vari studi osservazionali hanno riportato il beneficio della vaccinazione anti-pneumococcica. L'efficacia del vaccino anti-pneumococco nei pazienti oncologici è stata recentemente riportata in uno australiano condotto nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (sia allogenico che autologo): dopo l'implementazione della vaccinazione si è registrata una riduzione dell'89% della IPD (16).
Uno studio osservazionale condotto in pazienti con neoplasia polmonare (17) ha riportato come il vaccino PPSV23 da solo abbia una efficacia del 30% contro l'ospedalizzazione da polmonite acquisita in comunità (community acquired-pneumonia=CAP), efficacia comparabile a quanto riportato con una singola dose di PPSV23 (efficacia vaccinale del 27%) o del PCV13 (efficacia del 31%) contro la CAP pneumococcica nelle persone anziane malate (18).

Nonostante queste evidenze, nella maggior parte degli Stati europei, la vaccinazione anti-pneumococco non è raccomandata, con conseguente bassa copertura vaccinale (11; 19,20). Negli Stati Uniti, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) e i CDC (Centres for Disease Control and Prevention) raccomandano la vaccinazione anti-pneumococco per tutti i pazienti oncologici (21,22): nonostante ciò, i tassi di vaccinazione anche negli Stati Uniti rimangono bassi, soprattutto nella fascia d'età 18-64 anni (23).

## 2.2. IN QUALI PAZIENTI?

**Secondo il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prorogato a tutto il 2021 (7), la vaccinazione anti-pneumococco va presa in considerazione nei pazienti con neoplasie ematologiche e nei pazienti con tumori solidi in fase metastatica.**

## 2.3. QUALI INDICAZIONI?

### TIPI DI VACCINI DA UTILIZZARE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Secondo il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prorogato a tutto il 2021 (7), nei pazienti oncologici va somministrata una dose di vaccino pneumococcico coniugato (PCV) seguita, dopo 2 mesi, da una dose di vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV), ponendo attenzione a non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini, perché ciò comporterebbe una più bassa risposta immune.

### QUANDO SOMMINISTRARE IL VACCINO ANTI-PNEUMOCOCCO

Anche nei pazienti oncologici, la vaccinazione antipneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antiinfluenzale, ma può pure essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, anche perché mentre l'antinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione, l'anti-pneumococcica viene somministrata, secondo le attuali indicazioni, una sola volta nella vita.

## 3. BIBLIOGRAFIA

1. Blasi F et al. A new call for influenza and pneumococcal vaccination during COVID-19 pandemic in Italy: a SIP/IRS (Italian Respiratory Society) and SITA (Italian Society of Antiinfective therapy) statement. Respiratory Medicine 2021; 190:106674
https://doi.org/10.1016/j.med.2021.106674

2. Essink B et al. Pivotal phase 3 randomized clinical trial of the safety, tollerability and immunogenicity of 20-velent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged 18 years. Clin Infect Dis 2021;ciab990. doi: 10.1093/cid/ciab990.

3. Klein NP et al. A phase 3 randomized double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-velent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. Vaccine 2021; 39:5428-5435

4. Cannon K et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. Vaccine 2021; 39: 7494-7502

5. Waight PA et al. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2015; 15:535-543.

6. Martinelli D et al. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. Am J Infect Control 2010; 38:e8-e15. https://doi.org/10.1016/j.ajiic.2009.09.019

7. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Gazzetta Ufficiale della repubblica Italiana del 18 febbraio 2017. Anno 158°, n.41; pagg 25-115. Disponibile su: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/02/18/41/sg/pdf

8. Ministero della Salute. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario vaccinale. 9 marzo 2017.
Disponibile su: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null
Ultimo accesso: 30 dicembre 2021

9. Garcia Garrido HM et al. Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: a population-based cohort study.
Inter J infect Dis 2021; 106:237-245.

10. Lee YJ et al. Trends in invasive pneumococcal disease in cancer patients after the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a 20-year longitudinal study at a major-urban cancer center. Clin Infect Dis 2018; 66:244-253.

11. Anderse MA et al. Differences and temporal changes in risk of invasive pneumococcal disease in adults with hematological malignancies: results from a nationwide 16-year cohort study. Clin Infect Dis 2020; 73:463-471.

12. Wong a et al. Increased risk of invasive pneumococcal disease in hematological and solid-organ malignancies. Epidemiol Infect 2010; 138:1804-1810.

13. Backhaus E et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. BMC Infect Dis 2016; 16:367.

14. Hanquet G et al. Effect of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive disease in older adults of 10 European countries: implications for adult vaccination. Thorax 2019; 74:473-482.

15. Vestijens SMT et al. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease. Vaccine 2019; 37:6558-6565.

16. Roberts MB et al. Clinical effectiveness of conjugate pneumococcal vaccination in hematopoietic stem cell transplantation recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26: 421-427.

17. Chiou WY et al. Effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine inoculated during anti-cancer-treatment period in elderly lung cancer patients on community-acquired pneumonia hospitalization: a nationwide population-based cohort study. Medicine 2015; 94:94 (26)e1022.

18. Bonten MJ et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. NEJM 2015; 372:1114-1125.

19. Bonnave C et al. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; 38:785-791.

20. Loubet P et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. Vaccine 2015; 33:3703-3708.

21. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACXIP). MMR Morb Mortal Wky Rep 2012; 61:816-819.

22. Rubin LG et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58: 309-318.

23. Vietri J et al. Uptake of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among US adults aged 19 to 64 years with immunocompromising conditions. Hum Vaccin Immun 202; 16: 161-168.

# C-VACCINAZIONE ANTI-SARS-COV-2

## 1. VACCINAZIONE ANTI-SARS-COV-2 NELLA POPOLAZIONE GENERALE

### 1.1. VACCINI ANTI-SARS-COV-2 AUTORIZZATI IN ITALIA

A marzo 2022, sono disponibili in Italia due vaccini a RNA (Comirnaty di PFIZER/BioNTech e Spikevax di Moderna), il vaccino Vaxzevria (Astra Zeneca), il vaccino Janssen (Johnson & Johnson) e il vaccino Nuvaxovid (Novavax).

#### 1.1.1. VACCINO COMIRNATY (MRNA BNT162B2 DI PFIZER/BIONTECH)

Il vaccino Comirnaty viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni. A partire dal 1° dicembre 2021 è stata autorizzata dall'AIFA la somministrazione del vaccino Comirnaty anche ai bambini tra 5 e 11 anni, in dose ridotta.

**Tipo di vaccino.** È un vaccino a mRNA (RNA messaggero): contiene una molecola denominata RNA messaggero (mRNA) con le istruzioni per produrre una proteina presente su SARS-CoV-2 (antigene S), che stimola la risposta anticorpale della persona vaccinata con produzione di anticorpi neutralizzanti. Il vaccino non contiene il virus e non può provocare la malattia.

**Efficacia.** L'efficacia è pari al 94,6% **a partire da 7 giorni** dopo la somministrazione della **seconda dose** nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19, nei soggetti di età ≥16 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2. Negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni la stima di efficacia è risultata pari a 100%.

Il vaccino è stato valutato in uno studio condotto tra il 27 luglio 2020 e il 4 novembre 2020, randomizzato di fase 2/ 3, che ha arruolato 43.548 persone di età ≥16 anni, randomizzate a ricevere due dosi ( a distanza di 21 giorni) di mRNA BNT162b2 oppure placebo.

I risultati hanno evidenziato che il numero di casi sintomatici di COVID-19 si è ridotto del 95% nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino: sono infatti stati riportati solo 8 casi con sintomi da COVID-19 tra le 18.198 delle persone randomizzate a ricevere il vaccino rispetto ai 162 casi tra le 18.325 persone randomizzati a ricevere placebo ( quelli che hanno ricevuto il placebo (162 casi su 18.325 avevano sintomi di COVID-19) (1).

Gli effetti collaterali più frequenti sono stati dolore lieve-moderato di breve durata nel sito di iniezione, fatigue e cefalea. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata bassa e simile tra i due gruppi.

Nello studio condotto tra 2260 adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni l'efficacia del vaccino è risultata essere pari al 100% (2).

- **Data Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte di EMA, in Europa:** 21 dicembre 2020
- **Data Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte di AIFA, in Italia:** 22 dicembre 2020
- **Modalità di somministrazione** - Il vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 (Comirnaty) viene somministrato in due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea), a distanza di almeno 21 giorni l'una dall'altra. È possibile prolungare l'intervallo di tempo tra prima e seconda dose, comunque non oltre 42 giorni dalla prima, come riportato nella Circolare Ministero della Salute del 9 aprile 2021 (3) e del 5 maggio 2021 (4).

  Il vaccino Comirnaty può essere utilizzato per completare un **ciclo vaccinale misto**, nei soggetti di età inferiore ai 60 anni che abbiano già effettuato una prima dose di vaccino Vaxzevria, a distanza di 8-12 settimane dalla somministrazione di questo vaccino, come riportato dalla Circolare del ministero della Salute dell'11 giugno 2021 (5).

  Nei bambini tra 5 e 11 anni il vaccino Comirnaty viene somministrato in dose ridotta rispetto ad adulti e adolescenti (un terzo del dosaggio) e con formulazione specifica. La vaccinazione avviene in due dosi, a tre settimane (21 giorni) di distanza l'una dall'altra, coma da Circolare del Ministero della salute del 7 dicembre 2021 (6).
- **Dose addizionale (Tabella n. 1C)** – La dose addizionale viene somministrata dopo 28 giorni dall'ultima dose.
- **Dose "booster"** (richiamo) **(Tabella n. 1C).** La dose *"booster"* (richiamo) può essere somministrata dopo cinque mesi (150 giorni) dal completamento del ciclo primario di vaccinazione, indipendentemente dal vaccino precedentemente utilizzato, come da Circolare del Ministero della Salute del 22 novembre 2021 (7). Tale intervallo temporale è stato portato a un intervallo minimo di 4 mesi (120 giorni) dal completamento del ciclo vaccinale o dall'ultimo evento (somministrazione dell'unica/ultima dose di vaccino oppure diagnosi di avvenuta infezione in caso di soggetti vaccinati prima o dopo una infezione da SARS-CoV-2. (Circolare del Ministero della Salute del 24 dicembre 2021 n.5920) (8).
- **Modalità di conservazione** - in congelatore a una temperatura compresa tra -90°C e -60°C, nella confezione originale. Durante il periodo di validità di 6 mesi, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Il flaconcino chiuso (non perforato) e scongelato può essere conservato per 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.
- **Data prima dose somministrata:** 27 dicembre 2020.

## TABELLA 1C - CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SALUTE – 8 APRILE 2022

**Second booster**

Nella Circolare del Ministero della salute n. 21209 dell' 8 aprile 2022 (59), viene raccomandata la somministrazione di una seconda dose di richiamo (**second booster**) con vaccino a mRNA, nei dosaggi autorizzati per la dose booster (30 mcg in 0,3 mL per Comirnaty; 50 mcg in 0,25 mL per Spikevax), purché sia trascorso un intervallo minimo di almeno 120 giorni dalla prima dose di richiamo, alle persone di età ≥ 80 anni, agli ospiti dei presidi residenziali per anziani, e alle persone con elevata fragilità motivata da patologie concomitanti/preesistenti (di cui alla tabella allegata n.2) di età ≥60 anni. Al momento, tale indicazione non si applica ai soggetti che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 successivamente alla somministrazione della prima dose di richiamo. Si ribadisce, inoltre, la priorità di mettere in massima protezione tutti i soggetti che non hanno ancora ricevuto la prima dose di richiamo (booster) e per i quali la stessa è già stata raccomandata, e di promuovere, richiamandone l'assoluta importanza, la somministrazione della quarta dose vaccinale in tutti i soggetti con marcata compromissione della risposta immunitaria, per cause legate alla patologia di base o a trattamenti farmacologici e ai soggetti sottoposti a trapianto di organo solido. Si ricorda che, per quest'ultima categoria di soggetti, la somministrazione della quarta dose deve essere considerata equivalente a una dose di richiamo, consistendo il ciclo di vaccinazione primaria di tre dosi.

Allegato 2

Tabella 1. Condizioni concomitanti/pre-esistenti di elevata fragilità, con indicazione alla seconda dose di richiamo (***second booster***) di vaccino anti SARS-CoV-2/Covid-19, nei soggetti di età uguale o superiore ai 60 anni.

Tale elenco potrà essere aggiornato sulla base di evidenze disponibili.

| **Aree di patologia/condizione** | **Definizione della condizione** |
|---|---|
| Malattie respiratorie | – Fibrosi polmonare idiopatica;<br>– Malattie respiratorie che necessitino di ossigenoterapia. |
| Malattie cardiocircolatorie | – Scompenso cardiaco in classe avanzata (III – IV NYHA);<br>– Pazienti post-shock cardiogeno. |
| Malattie neurologiche | – Sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone;<br>– Sclerosi multipla;<br>– Distrofia muscolare;<br>– Paralisi cerebrali infantili;<br>– Miastenia gravis;<br>– Patologie neurologiche disimmuni. |
| Diabete / altre endocrinopatie severe | – Diabete di tipo 1;<br>– Diabete di tipo 2 in terapia con almeno 2 farmaci per il diabete o con complicanze;<br>– Morbo di Addison;<br>– Panipopituitarismo. |
| Malattie epatiche | – Cirrosi epatica. |
| Malattie cerebrovascolari | – Evento ischemico-emorragico cerebrale con compromissione dell'autonomia neurologica e cognitiva;<br>– *Stroke* nel 2020-21;<br>– *Stroke* antecedente al 2020 con ranking ≥ 3. |
| Emoglobinopatie | – Talassemia major;<br>– Anemia a cellule falciformi;<br>– Altre anemie gravi. |
| Altro | – Fibrosi cistica;<br>– Sindrome di Down.<br>– Grave obesità (BMI >35) |
| Disabilità (fisica, sensoriale, intellettiva e psichica) | – Disabili gravi ai sensi della legge 104/1992 art. 3 comma 3 |

### 1.1.2. VACCINO SPIKEVAX (MRNA-1273 DI MODERNA BIOTECH)

Il vaccino Spikevax di Moderna mRNA -1273 previene la malattia da SARS-CoV-2 (COVID-19). Il vaccino Spikevax (Moderna) viene somministrato agli adulti e agli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

- **Tipo di vaccino.** Il vaccino contiene una molecola denominata RNA messaggero (mRNA) con le istruzioni per produrre una proteina presente su SARSCoV- 2 (antigene S), che stimola la risposta anticorpale della persona vaccinata con produzione di anticorpi neutralizzanti. Il vaccino non contiene il virus e non può provocare la malattia.
- **Efficacia.** L'efficacia nello studio clinico effettuato, il vaccino ha dimostrato un'efficacia del 94,1% nel prevenire l'infezione con sintomi da SARS-CoV-2 rispetto al placebo (8). L'efficacia è pari al 93,6% **a partire da 14 giorni** dopo la somministrazione della **seconda dose**. Il vaccino è efficace anche negli adolescenti (12-17 anni) (9).
- **Data AIC in Europa**: 6 gennaio 2021
- **Data AIC In Italia:** 7 gennaio 2021
- **Modalità di somministrazione**: due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea), a distanza di almeno 28 giorni l'una dall'altra. È possibile prolungare la seconda dose, comunque non oltre 42 giorni dalla prima, come dalla Circolare del Ministero della salute del 9 aprile 2021 (3) e del 5 maggio 2021 (4).
  Il vaccino Spikevax può essere utilizzato per completare un **ciclo vaccinale misto**, nei soggetti di età inferiore ai 60 anni che abbiano già effettuato una prima dose di vaccino Vaxzevria, a distanza di 8-12 settimane dalla somministrazione di questo vaccino, come da Circolare del Ministero della Salute dell' 11 giugno 2021 (5).
- **Dose addizionale (Tabella n. 1C)** - La dose addizionale viene somministrata dopo almeno 28 giorni dall'ultima dose.
- **Dose "booster" (Tabella n. 1C)** - La dose "booster" (richiamo) può essere somministrata dopo cinque mesi (150 giorni) dal completamento del ciclo primario di vaccinazione, indipendentemente dal vaccino precedentemente utilizzato, come riportato dalla Circolare del Ministero della Salute del 22 novembre 2021 (7), intervallo portato a 4 mesi con Circolare del 24 dicembre 2021 n.59207 (8).
  La dose "booster" del vaccino Spikevax è di 50 mcg in 0,25 ml, corrispondente a metà dose rispetto a quella utilizzata per il ciclo primario.
- **Modalità di conservazione**: in congelatore a una temperatura compresa tra -25°C e -15°C, è stabile tra +2°C e +8°C per 30 giorni se in confezione integra.
- **Data prima dose somministrata:** 14 gennaio 2021.

### 1.1.3. VACCINO VAXZEVRIA (CHADOX1 NCOV-19 DI ASTRAZENECA)

- **Efficacia e sicurezza.** La safety e l'efficacia clinica del vaccino è stata valutata sulla base dei risultati aggregati di quattro studi condotti nel Regno Unito (uno di fase 1/2 ed un altro di fase 2/3) , in Brasile (di fase 3) e in Sud Africa ( di fase 1/2) in soggetti di età ≥18 anni, randomizzati a ricevere il vaccino o placebo. Tra l'aprile 2020 e il novembre 2020 sono stati arruolati 23.848 partecipanti.
  La prima analisi ad interim dell'efficacia è stata valutata in 11.636 partecipanti a due studi ( quello di fase2/3 condotto nel regno Unito e quello di fase 3 condotto in Brasile): l'efficacia del vaccino è risultata essere pari al 70% dopo due dosi (13).
  La safety è stata valutata in tutti e quattro gli studi ed è risultata essere buona (13).
  Inizialmente, in attesa di acquisire ulteriori dati, l'utilizzo preferenziale del vaccino AstraZeneca era riferito ai soggetti tra i 18 e i 65 anni e,dall'8 marzo 2021, è stato ampliato anche nei soggetti sopra i 65 anni d'età,

con esclusione dei soggetti "estremamente vulnerabili" per condizioni di immunodeficienza primaria o secondaria a trattamenti farmacologici per patologia concomitante che aumenti considerevolmente il rischio di sviluppare forme fatali di COVID-19 (Circolare Prevenzione del Ministero della Salute dell'8 marzo 2021) (14) nei quali veniva confermata l'indicazione a un uso preferenziale dei vaccini a RNA messaggero.

**Successivamente** (15) **e a tutt'oggi, con Circolare del Ministero della Salute dell'11 giugno 2021** (16) **il vaccino Vaxzevria viene somministrato solo a persone di età uguale o superiore ai 60 anni** (ciclo completo). Per persone al di sotto dei 60 anni di età, che hanno ricevuto la prima dose di tale vaccino, il ciclo deve essere completato con una seconda dose di vaccino a mRNA (Comirnaty o Moderna), da somministrare a distanza di 8-12 settimane dalla prima dose. La Circolare del Ministero della Salute del 18 giugno 2021 (17) ha introdotto l'opzione di completare il ciclo vaccinale con una seconda dose di Vaxzevria anche per le persone con meno di 60 anni che dichiarano di voler proseguire nel richiamo con lo stesso vaccino impiegato per la prima dose.

- **Tipo di vaccino.** Il vaccino è composto da un adenovirus di scimpanzé incapace di replicarsi (ChAdOx1 Chimpanzee Adenovirus Oxford 1) e modificato per veicolare l'informazione genetica destinata a produrre la proteina Spike del virus SARS-CoV-2. Il vaccino stimola le difese naturali dell'organismo (il sistema immunitario) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati che agiscono contro il virus, fornendo così protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino può provocare COVID-19.
- **Data AIC in Europa:** 29 gennaio 2021
- **Data AIC In Italia:** 30 gennaio 2021
- **Modalità di somministrazione:** due iniezioni, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea), a distanza di almeno 4-12 settimane l'una dall'altra. La protezione inizia da circa 3 settimane dopo la prima dose di vaccino.
- **Dose addizionale (Tabella n. 1C):** La dose addizionale viene somministrata con vaccino mRNA dopo 28 giorni dall'ultima dose.
- **Dose di richiamo "booster" (Tabella n. 1C):** La dose booster viene somministrata dopo almeno sei mesi dal completamento del ciclo vaccinale primario, come da Circolare del Ministero della Salute del 14 settembre 2021 (9), del 27 settembre 2021 (18) dell' 8 ottobre 2021 (10), intervallo portato a 4 mesi con Circolare del 24 dicembre 2021 (8).
- **Modalità di conservazione:** in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C; non va congelato.

**Il vaccino Vaxzevria di Astra Zeneca non è indicato, come da Circolare del Ministero della Salute dell'8 marzo 2021 (11) nei soggetti "estremamente vulnerabili" per condizioni di immunodeficienza primaria o secondaria a trattamenti farmacologici o per patologia concomitante che aumenti considerevolmente il rischio di sviluppare forme fatali di COVID-19.**
**In questi soggetti si conferma l'indicazione a un uso preferenziale dei vaccini a RNA messaggero (19,20).**

### 1.1.4. VACCINO JANSSEN (AD26.COV2S A VETTORE VIRALE DI JOHNSON&JOHNSON)

Il vaccino Janssen (Johnson&Johnson) viene somministrato, in unica dose, a partire dai 18 anni di età.
I dati di efficacia sono stati dimostrati in uno studio internazionale di fase 3 che ha incluso 19.630 soggetti (21).
Il vaccino Janssen ha riportato una efficacia contro la malattia moderata-grave COVID-19

pari al 66,9% 14 giorni dopo la somministrazione.
Gli effetti collaterali più comuni sono stati: dolore nel sito di iniezione (48,6%), cefalea (38,9%), fatigue (38,2%), mialgia (33,2%) e nausea (14,2%).
Gli eventi avversi gravi sono stati rari (0,4% in entrambi i bracci). Sono stati osservati inoltre 11 eventi tromboembolici nel gruppo vaccino e 3 nel gruppo placebo. Si sono verificati 3 decessi nel gruppo vaccino (non correlati con il vaccino) e 16 nel gruppo placebo.

Tuttavia, il Ministero della Salute con Circolare 21 aprile 2021 (22), tenuto conto del parere del CTS di AIFA del 20 aprile 2021 (Allegato alla suddetta Circolare) relativamente all'osservazione di rari casi di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da sanguinamento, a seguito della vaccinazione con il vaccino COVID-19 Janssen, della relazione causale con il vaccino considerata plausibile e del riscontro dell'associazione con gli eventi trombotici sopra descritti in soggetti di età inferiore a 60 anni e prevalentemente nelle donne, **ha raccomandato un uso preferenziale del vaccino Janssen nelle persone di età superiore ai 60 anni.**

- **Tipo di vaccino:** Vaccino a vettore virale
- **Efficacia.** L'efficacia contro le forme gravi di COVID-19 arriva fino al 77 % dopo 14 giorni dalla somministrazione e all'85% dopo 28 giorni dalla somministrazione.
- **Data AIC in Europa:** 11 marzo 2021
- **Data AIC In Italia:** 12 marzo 2021
- **Modalità di somministrazione**: una iniezione, solitamente nel muscolo della parte superiore del braccio (regione deltoidea).
- **Dose "booster" (Tabella n. 1C):** Tutti i soggetti vaccinati da almeno cinque mesi (150 giorni) con vaccino monodose Janssen potranno ricevere una dose di richiamo con vaccino a m-RNA nei dosaggi autorizzati per il "booster" (Circolare del Ministero della Salute del 22 novembre 2021). Tale intervallo di tempo è stato portato a 4 mesi con Circolare del Ministero della salute del 24 dicembre 2021 (8).
- **Modalità di conservazione:** in congelatore a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C. Una volta rimosso dal congelatore, il flaconcino del vaccino non aperto può anche essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, protetto dalla luce, per un periodo di massimo 4-5 mesi, senza mai superare la data di scadenza.

### 1.1.5. VACCINO NUVAXOVID (NOVAVAX)

Il vaccino Nuvaxovid, prodotto dall'Azienda statunitense Novavax, è stato valutato da EMA a fine 2021.
L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni per questo vaccino Nuvaxovid (noto anche come NVXCoV2373), per la prevenzione della malattia nei soggetti a partire dai 18 anni di età.
Nuvaxovid è il quinto vaccino raccomandato nell'UE per prevenire COVID-19.
AIFA ha autorizzato questo vaccino il 22 dicembre 2021, rendendolo disponibile nell'intera indicazione autorizzata da EMA per i soggetti di età uguale o superiore ai 18 anni.
La vaccinazione prevede un ciclo vaccinale primario di due dosi a distanza di tre settimane l'una dall'altra.
I dati disponibili, rileva la CTS di AIFA, sul vaccino Nuvaxovid hanno mostrato una efficacia di circa il 90% nel prevenire la malattia COVID-19 sintomatica anche nella popolazione di età superiore ai 64 anni. Il profilo di sicurezza si è dimostrato positivo, con reazioni avverse prevalentemente di tipo locale.

- **Studi clinici. Efficacia e sicurezza.** I risultati di due studi clinici principali hanno mostrato che Nuvaxovid è efficace nel prevenire COVID-19 nei soggetti a partire dai 18 anni di età. Gli studi hanno coinvolto oltre 45.000

persone in totale randomizzati a ricevere il vaccino o placebo.

Il primo studio, condotto in Messico e negli Stati Uniti (23), ha mostrato una efficacia, a partire da 7 giorni dopo la seconda dose, del 90,4% nei soggetti che avevano ricevuto vaccino: 14 casi di Covid-19 tra le 17.312 persone vaccinate rispetto a 63 casi di COVID-19 tra le 8.140 persone che avevano ricevuto il placebo.

Il secondo studio, condotto nel Regno Unito (24), ha mostrato una efficacia simile e pari all'89,7%: solo 10 casi sintomatici di COVID-19 nelle 7.020 persone che avevano ricevuto il vaccino Nuvaxovid rispetto a 96 casi tra le 7.019 persone che avevano ricevuto placebo.

**Considerati nel complesso, i risultati dei due studi mostrano che il vaccino è efficace al 90% circa.**

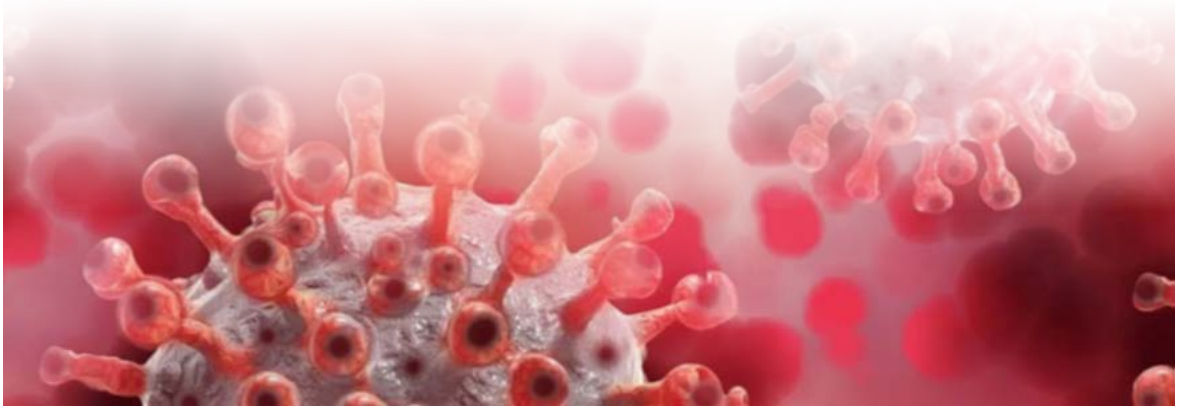
Il ceppo originale di SARS-CoV-2 e alcune varianti, come Alfa e Beta, erano i ceppi virali più comuni in circolazione al momento della conduzione degli studi.

Attualmente esistono dati limitati sull'efficacia di Nuvaxovid contro altre varianti, tra cui Omicron.

Gli effetti indesiderati di Nuvaxovid osservati più frequentemente negli studi sono stati in genere di entità lieve o moderata e si sono risolti alcuni giorni dalla vaccinazione. Tra questi: cefalea, nausea o vomito, dolori muscolari e articolari, dolorabilità o dolore nel sito di iniezione, stanchezza e malessere. Tali eventi hanno interessato più di 1 persona su 10. Arrossamento e gonfiore nel sito di iniezione, febbre, brividi e dolore agli arti si sono verificati in meno di 1 persona su 10. Ingrossamento dei linfonodi, pressione sanguigna elevata, eruzione cutanea, arrossamento della pelle, prurito nel sito di iniezione ed esantema pruriginoso sono stati eventi avversi non comuni (hanno interessato meno di 1 persona su 100).

La sicurezza e l'efficacia del vaccino continueranno ad essere monitorate man mano che il vaccino è utilizzato nell'UE, attraverso il sistema di farmacovigilanza dell'UE e ulteriori studi condotti dalla società e dalle autorità europee.

- **Tipo di vaccino:** A differenza dai vaccini che usano tecnologie a mRNA (Pfizer e Moderna) o un vettore virale (AstraZeneca e Johnson & Johnson), **il Nuvaxovid è un vaccino di tipo proteico, creato attraverso la tecnologia delle proteine ricombinanti** (tecnologia già utilizzata in passato per alcuni vaccini, come quello contro la meningite, l'epatite B e il papilloma virus). Come qualsiasi altro vaccino, ha lo scopo di stimolare il sistema immunitario a produrre una risposta contro l'aggressione di un agente esterno. Attraverso tecniche di ingegneria genetica, una porzione del DNA contenente informazioni necessarie a produrre la proteina Spike del virus SARS-CoV-2, viene inserita all'interno di un **"baculovirus".** In vitro poi, alcune cellule che fungono da serbatoio vengono infettate dal virus. Una volta entrato nelle cellule della coltura in vitro, il



baculovirus inizia a rilasciare materiale genico che permette la produzione di proteine Spike, che verranno poi rilasciate fuori dalla cellula. Una volta ottenute quantità sufficiente di proteina Spike, essa viene estratta, purificata e assembrata permettendo di portare alla formazione di nanoparticelle virali non pericolose. Esse, insieme ad una molecola "adiuvante" (una sostanza che aiuta a rafforzare la risposta immunitaria al vaccino ) vanno a costituire il vaccino Nuvaxovid, in grado di stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi contro la proteina Spike presente sul virus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid predispone l'organismo a difendersi contro COVID-19. Il vaccino contiene una versione prodotta in laboratorio della proteina spike (S) presente sulla superficie del coronavirus SARS-CoV-2, oltre a un "adiuvante". Una volta iniettato il vaccino, il sistema immunitario della persona vaccinata riconoscerà la proteina come estranea e risponderà producendo le proprie difese naturali (ossia gli anticorpi e le cellule T). Qualora, in un momento successivo, la persona vaccinata dovesse entrare in contatto con SARS-CoV2, il sistema immunitario riconoscerà la proteina spike presente sulla superficie del virus e sarà pronto a combatterla. Anticorpi e cellule immunitarie possono proteggere contro COVID-19, lavorando insieme per uccidere il virus, prevenirne l'ingresso nelle cellule dell'organismo e distruggere quelle infettate.

- **Modalità di somministrazione:** La vaccinazione prevede un ciclo vaccinale primario di due dosi a distanza di tre settimane l'una dall'altra.

## 1.2. INTERVALLO TEMPORALE TRA SOMMINISTRAZIONE VACCINO ANTI-SARS-COV-2 E ALTRI VACCINI

Il Ministero della Salute nella Circolare n. 44591 del 2 ottobre 2021 ha pubblicato la nota congiunta di Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, AIFA e Istituto Superiore di Sanità con oggetto "Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini" (25).

Nella nota si riporta quanto segue.
"In considerazione dell'avvicinarsi della campagna di vaccinazione anti-influenzale, è possibile che alcune categorie di soggetti per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente siano allo stesso tempo eleggibili per la vaccinazione antiSARS-CoV-2/COVID-19 (es. gruppi target della dose addizionale o booster, persone over 60 non ancora vaccinate, etc…). Sebbene nelle schede tecniche dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 autorizzati da EMA non siano presenti, ad oggi, indicazioni relative alla loro somministrazione concomitante con altri vaccini, tenuto conto delle attuali indicazioni espresse dalle principali autorità di Sanità Pubblica internazionali e relativi Comitati Consultivi e dei dati preliminari relativi alla co-somministrazione di vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 con vaccini antinfluenzali, **sarà possibile programmare la somministrazione dei due vaccini,** nel rispetto delle norme di buona pratica vaccinale, **nella medesima seduta vaccinale,** fermo restando che una eventuale

mancanza di disponibilità di uno dei due vaccini non venga utilizzata come motivo per procrastinare la somministrazione dell'altro.
**Sarà possibile altresì effettuare la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo), di un vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 utilizzato in Italia e un altro vaccino del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, con l'eccezione dei vaccini vivi attenuati, per i quali può essere considerata valida una distanza minima precauzionale di 14 giorni prima o dopo la somministrazione del vaccino anti SARS-CoV-2".**

## 2. VACCINAZIONE ANTI-SARS-COV-2 NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

### 2.1. PERCHÉ?

La vaccinazione anti-SARS-CoV-2 è indicata nei pazienti oncologici per vari motivi.

A - I pazienti oncologici non hanno un rischio aumentato di infezione da nuovo Coronavirus rispetto alla popolazione non oncologica.

B - Tuttavia, i pazienti oncologici, se contagiati dal SARS-CoV-2, sono a maggior rischio di sviluppare sintomi, complicanze gravi, necessità di ospedalizzazione e morte (pari al 17%-30%) (26-28).

C - Inoltre, questi pazienti, se contagiati, devono sospendere i trattamenti antitumorali attivi fino a quando non si negativizzano.

In uno studio retrospettivo condotto su 1.557 pazienti oncologici sopravvissuti al COVID-19 (29) è emerso che il 15% dei pazienti riporta sequele cliniche post-COVID-19 (soprattutto sintomi respiratori e astenia). Inoltre, relativamente all'impatto del COVID-19 sui trattamenti antineoplastici, è stato riportato come il 15% dei pazienti che avevano superato il COVID-19 abbia dovuto interrompere il trattamento in maniera definitiva e il 38% invece lo ha ripreso ma con un aggiustamento di dose.
Per questi motivi è importante vaccinare i pazienti oncologici ed è fortemente raccomandata la vaccinazione dei familiari vicini al paziente. Il personale sanitario a contatto con pazienti oncologici è obbligato ad essere sottoposto a vaccinazione.

### 2.2. EFFICACIA E SICUREZZA DEI VACCINI ANTI-SARS-COV-2 NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Nonostante l'esclusione dei pazienti oncologici dagli studi clinici, dati recenti dimostrano efficacia e sicurezza dei vaccini anti-SARS-CoV-2 nei pazienti con cancro, con tassi di sieroconversione clinicamente rilevanti dopo vaccinazione con 2 dosi (30-34).
Il tasso di sieroconversione è risultato significativamente più basso dopo la somministrazione di una singola dose di vaccino mRNA, sottolineando l'importanza della vaccinazione completa ed eventualmente anche di una terza dose aggiuntiva ( dose booster) nei pazienti con cancro (35,36).
Infatti, nello studio VOICE (30) la risposta anticorpale dopo una sola dose di vaccino mRNA è stata significativamente inferiore nei pazienti oncologici (32-37%) rispetto ai soggetti non

oncologici (66%). Dopo la seconda dose, la risposta anticorpale anti-SARS-CoV-2 è stata del 100% nel gruppo di controllo, del 99% nel gruppo di pazienti oncologici in trattamento immunoterapico, del 97% nei pazienti in trattamento chemioterapico e del 100% nei pazienti in chemio-immunoterapia.
In un altro studio (37), dopo la prima dose solo il 39% dei pazienti ha sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2, ma ben l'83% dopo la seconda dose.
In uno studio di real-world (38) nei 232 pazienti oncologici arruolati con cancro e 261 controlli, solo il 29% dei pazienti oncologici ha sviluppato una risposta anticorpale dopo la prima dose di vaccino rispetto all'84% dei controlli ($p<0,001$). Dopo la seconda dose è stata riportato un tasso di sieroconversione nei pazienti con cancro dell'86%.
Nonostante questi risultati e la buona safety anche nei pazienti oncologici, è stato riportato un minor tasso di sieroconversione in alcuni sottogruppi, come i pazienti con neoplasie ematologiche, in cui è stato osservato un tasso di sieroconversione del 66% dopo due dosi di vaccino mRNA rsipetto a una sieroconversione del 93% nei pazienti con tumori solidi (39).
D'altronde, è importante anche valutare l'efficacia clinica della vaccinazione nei pazienti oncologici in termini di riduzione di tassi di infezione, sviluppo di forme gravi di COVID-19, ospedalizzazioni e decessi, dimostrata in vari studi retrospettivi (40,41) .

## 2.3. INDICAZIONI NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Le indicazioni date con le Raccomandazioni emanate in data 8 febbraio 2021 (19) e in data 10 Marzo 2021 (20) dal Ministero della Salute-Presidenza Consiglio dei Ministri - Istituto Superiore di Sanità - Agenas - AIFA, hanno identificato, tra le fasce di priorità da sottoporre a vaccinazione anti-COVID-19 nell'ambito della seconda fase vaccinale di inizio 2021, i pazienti oncologici adulti estremamente vulnerabili (cioè a maggior rischio di sviluppo di forme gravi o letali di COVID-19), indipendentemente dall'età:

- i pazienti in trattamento con farmaci immunosoppressivi/mielosoppressivi ( per esempio: chemioterapia, immunoterapia, terapia a bersaglio molecolare e/o radioterapia- NdA) o sospesi da meno di 6 mesi;
- i pazienti con patologia tumorale maligna in fase avanzata non in remissione; dando una indicazione a un uso preferenziale dei vaccini a RNA messaggero (due dosi).
- Anche i caregiver venivano a essere identificati tra le persone da vaccinare.

**Nei mesi successivi sono stati sottoposti a vaccinazione tutti gli altri pazienti oncologici.**

- I pazienti oncologici positivi al tampone COVID-19 non devono essere sottoposti a vaccinazione anti-SARS-CoV-2. Una volta superata l'infezione da nuovo Coronavirus, i pazienti oncologici possono essere vaccinati se asintomatici e con conferma di almeno un tampone negativo. Secondo la Circolare del Ministero del 3 marzo 2021 n.8284 (42), la vaccinazione anti-COVID-19 dovrebbe essere effettuata ad almeno 3 mesi di distanza dalla documentata infezione (sintomi o primo tampone positivi) - infatti non è comune la reinfezione nei primi 90 giorni - e preferibilmente entro i 6 mesi dalla stessa.
  Nei soggetti che presentino condizioni di immunodeficienza primitiva o secondaria a trattamenti farmacologici è stata data indicazione (Circolare del Ministero del 3 marzo 2021 n.8284) (42) alla doppia dose di vaccino.

### Terza dose

All'inizio della campagna vaccinale 2021, sono state somministrate due dosi di vaccino mRNA. Evidenze scientifiche successive hanno suggerito un potenziale beneficio da una terza dose aggiuntiva di vaccino mRNA nei pazienti oncologici:

- nei pazienti con cancro, lo sviluppo di una infezione da SARS-CoV-2 portava ad un ulteriore

aumento della risposta anticorpale (43-46);
- nei pazienti immunocompromessi sottoposti a trapianto d'organo una terza dose di vaccino aumentava significativamente gli anticorpi anti-SARS-CoV-2, senza effetti collaterali severi (47);
- in uno studio di fase I che ha arruolato 20 pazienti con cancro, dopo una terza dose di vaccino mRNA non sono stati osservati effetti collaterali severi mentre è stato riportato un modesto aumento degli anticorpi neutralizzanti (48);
- in altri piccoli studi è stata evidenziato un beneficio dalla terza dose di vaccino mRNA (49-51).

EMA ha quindi approvato a settembre 2021 una terza dose addizionale (Tabella 1C) di vaccino mRNA anti-SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici ad almeno 28 giorni dalla seconda dose e in Italia, il Ministero della Salute ha dato indicazione alla somministrazione della terza dose (dose addizionale ) nei pazienti con patologia oncologica o onco-ematologica in trattamento con farmaci immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure (Tabella 1C), con Circolare del 14 settmbre 2021 (9).

Negli altri sottogruppi di pazienti oncologici è stata data indicazione alla somministrazione della terza dose (dose booster) (Tabella 1C) dopo almeno 6 mesi dall'ultima dose di vaccino, intervallo poi sceso a 4 mesi , come da Circolare del Ministero della Salute del 24 dicembre 2021 (8).

### Quarta dose

Con Circolare del 20 febbraio 2022 (52) il Ministero della Salute ha dato indicazione alla somministrazione di una quarta dose di vaccino a mRNA come richiamo nei soggetti con marcata compromissione della risposta immunitaria per cause legate alla patologia di base o al trattamento ( quindi anche a pazienti oncologici in particolare condizione di compromissione della risposta immunitaria) purchè trascorsi almeno 120 giorni dall'ultima dose ( dose addizionale).

### Timing rispetto ai trattamenti antitumorali

Non ci sono evidenze che i vaccini mRNA anti-SARS-CoV-2 abbiano un impatto sulla efficacia delle terapia antitumorali (chemioterapia, immunoterapia con inibitori del checkpoint immunitario, inibitori delle tirosin-chinasi, anticorpi monoclonali).
Se possibile, la somministrazione delle vaccinazioni dovrebbe essere eseguita prima dell'inizio delle terapie antitumorali (53).
Nei pazienti oncologici già in trattamento antitumorale, non esistono dati relativi ad un timing specifico di somministrazione di un vaccino rispetto alla chemioterapia o ad altre terapie antitumorali (53,54).
Se vi è indicazione all'inizio urgente di una terapia oncologica, è raccomandato iniziarla e poi procedere appena possibile con la vaccinazione anti-SARS-CoV-2in base alle condizioni cliniche del singolo paziente.

### Intervallo temporale tra somministrazione vaccino anti-SARS-CoV-2 e altri vaccini

Il Ministero della Salute nella Circolare n. 44591 del 2 ottobre 2021 ha pubblicato la nota congiunta di Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, AIFA e Istituto Superiore di Sanità con oggetto "Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini" (25).
Nella nota si riporta quanto segue.
"In considerazione dell'avvicinarsi della campagna di vaccinazione anti-influenzale, è possibile che alcune categorie di soggetti per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente siano allo stesso tempo eleggibili per la vaccinazione antiSARS-CoV-2/COVID-19 (es.

gruppi target della dose addizionale o booster, persone over 60 non ancora vaccinate, etc…). Sebbene nelle schede tecniche dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 autorizzati da EMA non siano presenti, ad oggi, indicazioni relative alla loro somministrazione concomitante con altri vaccini, tenuto conto delle attuali indicazioni espresse dalle principali autorità di Sanità Pubblica internazionali e relativi Comitati Consultivi e dei dati preliminari relativi alla co-somministrazione di vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 con vaccini antinfluenzali, **sarà possibile programmare la somministrazione dei due vaccini**, nel rispetto delle norme di buona pratica vaccinale, **nella medesima seduta vaccinale,** fermo restando che una eventuale mancanza di disponibilità di uno dei due vaccini non venga utilizzata come motivo per procrastinare la somministrazione dell'altro.

**Sarà possibile altresì effettuare la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo), di un vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 utilizzato in Italia e un altro vaccino del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, con l'eccezione dei vaccini vivi attenuati, per i quali può essere considerata valida una distanza minima precauzionale di 14 giorni prima o dopo la somministrazione del vaccino anti SARS-CoV-2".**

## 3. BIBLIOGRAFIA

1. Polack FP et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. NEJM 2020; 383:2603-2615.

2. Frenck RW et al. Safety, immunogenicity and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. NEJM 2021; 385:239-250.

3. Circolare del Ministero della Salute 9 aprile 2021 - Vaccinazione anti SARS-CoV2/COVID-19. Estensione dell'intervallo tra le due dosi dei vaccini a mRNA. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79656&parte=1%20&serie=null

4. Circolare del Ministero della Salute 5 maggio 2021- Trasmissione parere del CTS in merito alla estensione dell'intervallo tra le due dosi dei vaccini a mRNA e alla seconda dose del vaccino Vaxzevria. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=80236&parte=1%20&serie=null

5. Circolare del Ministero della Salute 11 giugno 2021. Aggiornamento parere CTS vaccini https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=81053&parte=1%20&serie=null

6. Circolare del Ministero della Salute 7 dicembre 2021 - Estensione di indicazione di utilizzo del vaccino Comirnaty (BioNTech/Pfizer) per la fascia di età 5-11 anni. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84353&parte=1%20&serie=null

7. Circolare del Ministero della Salute 22 novembre 2021 - Aggiornamento indicazioni su intervallo temporale tra la somministrazione della dose "booster" (di richiamo) e il completamento del ciclo primario nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84033&parte=1%20&serie=null

8. Circolare del Ministero della Salute 24 dicembre 2021 (n.59207). Aggiornamento delle indicazioni sull' intervallo temporale relativo alla somministrazione della dose "booster" (di richiamo) nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=84679&parte=1%20&serie=null

9. Circolare del Ministero della Salute del 14 settembre 2021. Indicazioni preliminari sulla somministrazione di dosi addizionali e di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=82776&parte=1%20&serie=null

10. Circolare del Ministero della Salute 8 ottobre 2021. Aggiornamento delle indicazioni sulla somministrazione di dosi addizionali e di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=83176&parte=1%20&serie=null

11. Baden LR et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. NEJM 2021; 384: 403-416.

12. Kashif A et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. NEJM 2021; 385:2241-2251.

13. Voiysey M et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, ante the UK. Lancet 2021; 397: 99-111.

14. Circolare del Ministero della Salute dell'8 marzo 2021.Utilizzo del vaccino COVID-19 ASTRAZENECA nei soggetti di età superiore ai 65 anni. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1314153/Circolare_Min_Sal_08.03.2021.pdf

15. AIFA. Complicanze tromboemboliche post-vaccinazione anti-COVID-19 con Vaxveria (ChAdOx1 nCoV-19, Astra Zeneca) o con COVID-19 vaccine Janssen (Ad.26. COV2.S, Johnson &Johson). 26 -5-2021. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/Documento_esperti_coagulazione.pdf

16. Circolare del Ministero della Salute dell'11 giugno 2021. Aggiornamento parere CTS vaccini. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=81053&parte=1%20&serie=null

17. Circolare del Ministero della del 18 giugno 2021. Completamento del ciclo vaccinale nei soggetti sotto i 60 anni che hanno ricevuto una prima dose di vaccino Vaxzevria e chiarimenti sulle modalità d'uso del vaccino Janssen. Aggiornamento note informative e specifico consenso informato. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=81190&parte=1%20&serie=null

18. Circolare del Ministero della Salute del 27 settembre 2021. Avvio della somministrazione di dosi "booster" nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=82953&parte=1%20&serie=null

19. Ministero della Salute - Presidenza Consiglio dei Ministri - Istituto Superiore di Sanità - Agenas - AIFA: Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19- 8 febbraio 2021 http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=3014

20. Ministero della Salute - Presidenza Consiglio dei Ministri - Istituto Superiore di Sanità - Agenas – AIFA: Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19. Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19- 10 marzo 2021
Gazzetta Ufficiale della repubblica italiana del 24-3-2021; Serie generale n.72; pag 38-50.

21. Sadoff J et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2.S vaccine against COVID-19. NEJM 2021; 384:2187-2201.

22. Circolare del Ministero della Salute 21 aprile 2021 - Aggiornamento vaccini disponibili contro SARS-CoV-2/COVID-19 e aggiornamento note informative del consenso. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79916&parte=1%20&serie=null

23. Dunkle LM et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. NEJM 2021. Doi: 10.1056/NEJMoa2116185

24. Heath PT et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. NEJM 2021; 385:1172-1183.

25. Circolare del Ministero della Salute n. 44591 del 2 ottobre 2021. Nota congiunta di Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, AIFA e Istituto Superiore di Sanità con oggetto "Intervallo temporale tra la somministrazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2/COVID-19 e altri vaccini". https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=83013&parte=1%20&serie=null

26. Guarneri V et al. Epidemiology and clinical course of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in cancer patients in the Veneto Oncology Network: The Rete Oncologica Veneta covID19 study. Eur J Cancer 2021; 147:120-127.

27. Desai A, Gupta R, Advani S, et al. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer. 2021 May 1;127(9):1459-1468. doi: 10.1002/cncr.33386]

28. Zhang H, Han H, He T, Labbe KE, Hernandez AV, Chen H, Velcheti V, Stebbing J, Wong KK. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19-Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2021 Apr 6;113(4):371-380. doi: 10.1093/jnci/djaa168],

29. Pinato DJ, Tabernero J,Bower B et al. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. Lancet Oncol 2021 Dec PMID: 34741822).

30. Oosting SF, van der Veldt AAM, GeurtsvanKessel CH et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2021; 22 (12): 1681-1691.

31. Shepherd STC, Fendler A, Au L et al. 1557O Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection and vaccination in cancer patients: The CAPTURE study. Annals of Oncology 2021; 32: S1129.

32. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. Cancer Cell 2021; 39 (8): 1081-1090.e1082.

33. Thomas SJ, Perez JL, Lockhart SP et al. 1558O COVID-19 vaccine in participants (ptcpts) with cancer: Subgroup analysis of efficacy/safety from a global phase III randomized trial of the BNT162b2 (tozinameran) mRNA vaccine. Annals of Oncology 2021; 32: S1129.

34. Subbiah IM, Williams LA, Peek A et al. Real-world patient-reported and clinical outcomes of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer. Journal of Clinical Oncology 2021; 39 (15_suppl): 6510-6510.

35. Mair MJ, Berger JM, Berghoff AS et al. Humoral Immune Response in Hematooncological Patients and Health Care Workers Who Received SARS-CoV-2 Vaccinations. JAMA Oncology 2021: 1-8.

36. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. The Lancet Oncology 2021; 22 (6): 765-778.

37. Shepherd STC, Fendler A, Au L et al. 1557O Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection and vaccination in cancer patients: The CAPTURE study. Annals of Oncology 2021; 32: S1129.

38. Ben-Aharon I, Waldhorn I, Holland R et al. 1559O Efficacy and toxicity of BNT162b2 vaccine in cancer patients. Annals of Oncology 2021; 32: S1130.

39. Ehmsen S, Asmussen A, Jeppesen SS et al. Antibody and T cell immune responses following mRNA COVID-19 vaccination in patients with cancer. Cancer Cell 2021; 39 (8): 1034-1036.

40. Wu JTY, La J, Branch-Elliman W et al. 1562MO Effectiveness of COVID-19 vaccination in cancer patients: A nationwide Veterans Affairs study. Annals of Oncology 2021; 32: S1131.

41. Embi PJ, Levy ME, Naleway AL et al. Effectiveness of 2-Dose Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccines Against COVID-19-Associated Hospitalizations Among Immunocompromised Adults - Nine States, January-September 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70 (44): 1553-1559.

42. Circolare del Ministero della Salute del 3 marzo 2021 n. 8284. Vaccinazione dei soggetti che hanno avuto un'infezione da SARS-CoV-2. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=79033&parte=1%20&serie=null

43. Shepherd STC, Fendler A, Au L et al. 1557O Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection and vaccination in cancer patients: The CAPTURE study. Annals of Oncology 2021; 32: S1129.

44. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. Cancer Cell 2021; 39 (8): 1081-1090.e1082.

45.Mair MJ, Berger JM, Berghoff AS et al. Humoral Immune Response in Hematooncological Patients and Health Care Workers Who Received SARS-CoV-2 Vaccinations. JAMA Oncology 2021: 1-8.

46.Obermannova R, Demlova R, Selingerova I et al. 1563MO CoVigi phase IV multicentric trial evaluating COVID-19 vaccination adverse events and immune response dynamics in cancer patients: First results on antibody and cellular immunity. Annals of Oncology 2021; 32: S1131.

47. Hall VG, Ferreira VH, Ku T et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. N Engl J Med 2021; 385 (13): 1244-1246.

48. Shroff RT, Chalasani P, Wei R et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. Nat Med 2021; 27 (11): 2002-2011.

49. Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW et al. Anti-spike antibody response to SARS-CoV-2 booster vaccination in patients with B cell-derived hematologic malignancies. Cancer Cell 2021; 39 (10): 1297-1299.

50. Shapiro LC, Thakkar A, Campbell ST et al. Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. Cancer Cell 2021.

51. Rottenberg Y, Grinshpun A, Ben-Dov IZ et al. Assessment of Response to a Third Dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA Vaccine in Patients With Solid Tumors Undergoing Active Treatment. JAMA Oncol 2021.

52. Circolare del Ministero della Salute del 20 febbraio 2022 n 31209. Indicazioni sulla somministrazione della dose di richiamo (booster) nei soggetti con marcata compromissione della risposta immunitaria che hanno già ricevuto una dose addizionale a completamento del ciclo vaccinale primario nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=85813&parte=1%20&serie=null

53. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58 (3): 309-318.

54. Rousseau B, Loulergue P, Mir O et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. Ann Oncol 2012; 23 (2): 450-457.

55. Circolare del Ministero della Salute – 8 aprile 2022- Indicazioni sulla somministrazione della seconda dose di richiamo (second booster) nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID-19. https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=86755&parte=1%20&serie=null

# D - VACCINAZIONE ANTI- HERPES ZOSTER

## 1. VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER NELLA POPOLAZIONE GENERALE

### 1.1. INCIDENZA DELL'HERPES ZOSTER (HZ)

Oltre il 90% degli adulti ha contratto il virus della Varicella Zoster ed è quindi a rischio di sviluppare un Herpes Zoster (1).

Si stima che un individuo su tre svilupperà un Herpes Zoster nel corso della propria vita (2). Questa malattia è caratterizata da una eruzione vescicolare che decorre lungo un dermatomero (porzione di superficie cutanea innervata da una singola radice sensitiva di un nervo spinale) ed è spesso complicata da dolore e da dolore intenso che persiste dopo la risoluzione del quadro cutaneo (nevralgia posterpetica).

Inoltre, il tasso di incidenza dell'Herpes Zoster osservato in studi di popolazione negli Stati Uniti è andato aumentando negli anni. Si è passati da 2,2 per 1.000 persone-anno (person-years - PY) negli anni Novanta (3) a 3-4/1.000 PY fino al 2005 (4-6) . Tale incremento è stato riportato anche in un altro studio statunitense (7) con una incidenza di 1,7/1.000 PY nel 1993 ad una incidenza pari 4,4/1.000 PY nel 2006.

Molti studi, condotti in periodi di tempo di 5-10 anni, hanno confermato questo trend, riportando nel tempo un aumento della incidenza di HZ nella popolazione generale.

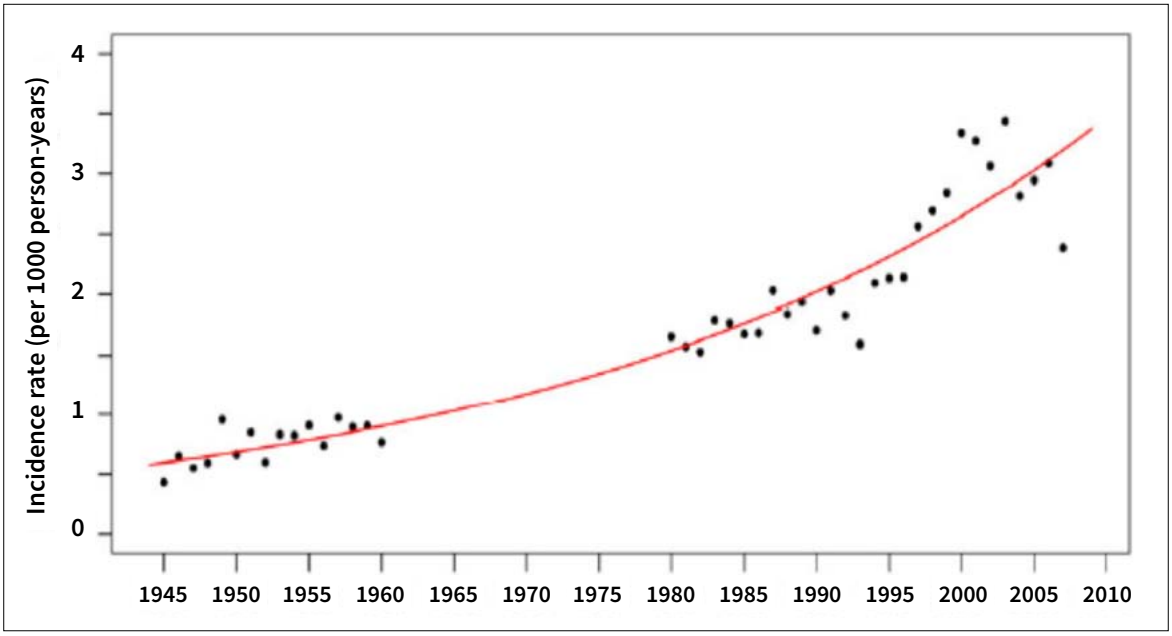
In Spagna, l'incidenza è risultata aumentata da 2,5 a 3,6 per 1000 PY negli 8 anni osservati tra il 1997 e il 2004 in una popolazione di studio di tutte le età (8).

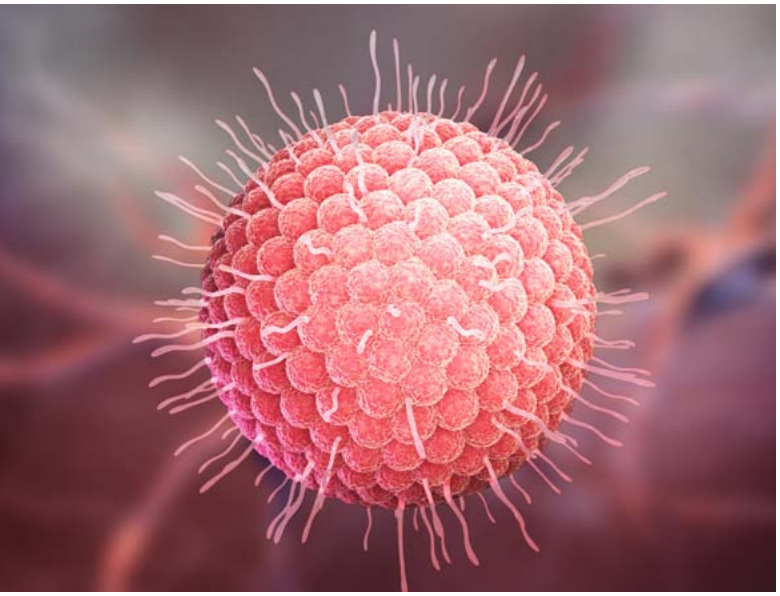
In Giappone, è stato riportato un aumento dell'incidenza da 3,8 a 4,5 per 1000 PY tra il 1997 e il 2006, in tutte le età (9).

La maggior parte degli studi ha concluso quindi che l'incidenza è aumentata nel tempo tra tutti i gruppi di età e in entrambi i sessi (7-13).

**FIGURA 1D - INCIDENZA DELL'HERPES ZOSTER NELLA CONTEA DI OLMSTED, MINNESOTA, 1945-2007, CHE EVIDENZIA IL TREND TEMPORALE INIZIANDO PRIMA DELL'INTRODUZIONE DEI FARMACI ANTIVIRALI (METÀ ANNI OTTANTA) E ANDANDO A DOPO L'INTRODUZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA NEI BAMBINI**

*Modif. da Kawai K et al, 2016 (14)*





Un altro studio di coorte basato sulla popolazione nella contea di Olmsted, Minnesota è stato condotto valutando l'incidenza dell'HZ in un periodo di tempo molto più lungo, pari a 60 anni. Lo studio ha riportato un aumento dei tassi di incidenza (aggiustati per sesso e per età) dallo 0,76 per 1.000 PY (person-years) nel 1945-1949 al 3,15 per 1.000 PY nel 2000-2007 (14) (Figura 1.D).
Questa incidenza aumentata di oltre 4 volte nel periodo valutato dei 60 anni, è risultata aumentata costantemente tra tutti i gruppi di età e in entrambi i sessi. Non è stato riscontrato alcun cambiamento nel tasso di aumento prima e dopo l'introduzione della vaccinazione contro la varicella (nel 1996) ed è risultato improbabile che l'aumento di HZ sia stato dovuto alla maggiore richiesta di assistenza sanitaria da parte dei pazienti correlata alla disponibilità di terapie antivirali, poiché è stato osservato un tasso di aumento simile prima e dopo la loro introduzione a metà degli anni '80.
Le cause di questo aumento della incidenza di HZ negli anni nella popolazione rimangono poco note e non spiegabili completamente con le variazioni di prevalenza degli individui immunocompromessi (la percentuale di immunocompromessi tra i pazienti con HZ non varia infatti nel tempo).

**Le evidenze documentano che l'incidenza di HZ aumenta con l'aumentare dell'età, particolarmente dopo i 50 anni, a causa della progressiva riduzione dell'immunità cellulo-mediata (15) nelle persone immunocompromesse (secondaria a malattie o a trattamenti immunosoppressivi) (16,17).**

## 1.2. VACCINI ANTI-HERPES ZOSTER: EFFICACIA, SICUREZZA, SCHEDULA VACCINALE, MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE, INDICAZIONI

Sono oggi disponibili in Italia due tipi di vaccino per la prevenzione dell'Herpes Zoster negli adulti ≥50 anni d'età: il vaccino vivo attenuato (ZLV) e, dal 2021, anche il vaccino ricombinante adiuvato (RZV).

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 (18) prorogato causa emergenza COVID-19 a tutto il 2021 (Delibera della Conferenza stato regioni del 25 marzo 2021), ha introdotto tra le nuove vaccinazioni quella contro l'Herpes Zoster. E'previsto che la vaccinazione debba essere offerta ai soggetti a rischio a partire dai 50 anni e con chiamata attiva ai soggetti di 65 anni. Oltre alla fascia determinata per età, tale vaccinazione deve essere offerta in presenza di:

- diabete mellito,
- patologia cardiovascolare
- bronco-pneumopatia cronica ostruttiva
- soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.

Nel PNPV 2017-2019 non viene fatto riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino, ma si raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile.
È in corso di stesura il nuovo PNPV 2020-2022 che prevederà un aggiornamento dell'offerta vaccinale contro Herpes Zoster in considerazione delle nuove evidenze scientifiche e della disponibilità del vaccino ricombinante adiuvato RZV.

### 1.2.1. VACCINO VIVO ATTENUATO-ZLV (ZOSTAVAX)

**Dati di efficacia:** Il vaccino vivo attenuato ha dimostrato, nelle persone immunocompetenti d'età ≥60 anni, una efficacia del 67% nella riduzione di casi di nevralgia post-erpetica (NPE) e del 51% nella prevenzione di tutti i casi clinici di Herpes Zoster (HZ) (20).
L'efficacia vaccinale verso l'Herpes Zoster decresce con l'età, passando dal 70% nei 50enni al 41% nei 70enni.

**Safety**: Gli effetti collaterali più frequenti riportati sono stati eritema ( 35,8% nelle persone vaccinate vs 7% nelle persone che avevano ricevuto placebo) e dolore (34,5% vs 8,5%) nel sito di iniezione (20).

**Schedula vaccinale e modalità di somministrazione:** Il vaccino ZLV va somministrato in unica dose. Il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea o intramuscolare preferibilmente nell'area del muscolo deltoide.

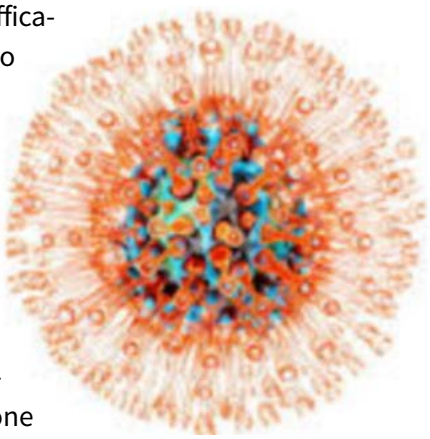
**Indicazioni e controindicazione: Il vaccino ZLV è indicato per i soggetti d'età superiore a 50 anni d'età.**
**Il vaccino vivo attenuato ZLV è controindicato nei pazienti con immunodeficienza conseguente a neoplasie o a terapie immunosoppressive**, a causa della potenziale virulenza in queste categorie di persone (21-23).
Non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione.

**Co-somministrazioni**: ZOSTAVAX può essere somministrato in concomitanza con il vaccino influenzale inattivato, con iniezioni separate ed in siti diversi di iniezione.
Non sono disponibili dati relativi alla co-somministrazione con altri vaccini.

### 1.2.2. VACCINO RICOMBINANTE ADIUVATO-RZV (SHINGRIX)

Il vaccino ricombinante adiuvato è un vaccino costituito dall' Antigene glicoproteina E del Virus Varicella Zoster (prodotta con tecnologia DNA ricombinante in cellule di ovaie di criceto cinese -CHO) adiuvato con AS01B .

**Efficacia**: **Questo vaccino si è dimostrato più efficace del vaccino vivo attenuato e diverse istituzioni internazionali ne raccomandano l'uso in via preferenziale** (Advisory Committee on Immunization Practices –ACIP degli stati Uniti; Centres for Disease Control and Prevention-CDC; Commissione permanente per le vaccinazioni tedesca-STIKO; National Advisory Committee on Immunization canadese- NACI; Joint Committee on Vaccination and Immunisation inglese-JCVI; Australian Technical Advisory Group on Immunisation-ATAGI; Consiglio Interretoriale del sistema Sanitario Nazionale spagnolo-CISNS; Consiglio della salute dei paesi Bassi- Gezandheidsraad) (24-35).
Questo vaccino è stato reso disponibile in Italia a partire dal 2021, come da Circolare del Ministero della Salute n.8770 dell'8.03.2021 (36).
**Il Vaccino RZV ha dimostrato una efficacia, in persone in cui le due dosi sono state somministrate a 2 mesi di distanza, pari al 97% nei 50enni (37) e del 91% negli ultra70enni (38).**
Negli studi effettuati, è stata riportata una riduzione statisticamente significativa dei ricoveri correlati a Herpes zoster.
Negli ultra70enni (38) l'efficacia riportata del vaccino RZV contro la nevralgia post-herpetica è stata pari all'88,8%.



**Sicurezza**: L'effetto collaterale più frequente riportato con il vaccino RZV è stato il dolore nella sede di iniezione

(79,1% nei soggetti vaccinati rispetto all'11,2% dei soggetti che avevano ricevuto placebo) e, tra le reazioni sistemiche, mialgia (46,3% vs 12,1%), cefalea (39,2% vs 16%) , febbre (21,5% vs 3%) e sintomi gastrointestinali (18% vs 2,4%) (37).

**Schedula vaccinale e modalità di somministrazione:** Il vaccino RZV viene somministrato in due dosi, a distanza di 2 mesi l'una dall'altra. In caso di necessità, la seconda dose può essere somministrata fino a 6 mesi dopo.
In soggetti che sono o potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la prima dose.
Modalità di somministrazione:
Il vaccino ricombinante adiuvato RZV deve essere somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.

**Indicazioni d'uso**: Il vaccino RZV è indicato per la prevenzione dell'Herpes Zoster e della nevralgia post-herpetica in:
- Adulti ≥50 anni d'età;
- Adulti ≥18 anni ad aumentato rischio di Herpes zoster.

In assenza di dati, come misura precauzionale, non è raccomandato l'uso in gravidanza.
Può essere somministrato con la stessa schedula in soggetti che hanno precedentemente ricevuto una dose di vaccino vivo attenuato contro l'Herpes Zoster.

**Co-somministrazione:** Il vaccino ricombinate adiuvato RZV può essere somministrato in concomitanza con ( Circolare Ministero 8 marzo 2021) (36):
- Vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato;
- Vaccino contro lo pneumococco polisaccaridico 23-valente;
- Vaccino contro la difterite, tetano, pertosse (componente acellulare) ad antigene ridotto.

I vaccini devono essere somministrati in siti di iniezione diversi.

**Il vaccino anti-SARS-Cov-2 deve essere somministrato a una distanza di almeno 14 giorni dal vaccino RZV.**

## 2. VACCINAZIONE ANTI-HERPES ZOSTER NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

### 2.1. PERCHÉ?

**La vaccinazione anti-Herpes Zoster è indicata nei pazienti oncologici perché in questi pazienti è più alta l'incidenza di Herpes Zoster rispetto a quella riportata nella popolazione generale.**
In uno studio condotto negli Stati Uniti, in 14.670 pazienti con cancro diagnosticato tra il 2001 e il 2006, durante un follow up mediano di 22 mesi sono state poste 424 diagnosi di Herpes Zoster (17), con una incidenza di HZ pari a 31/1000 persone-anno (PY) nei pazienti con neoplasie ematologiche e a 12/1000 persone-anno (PY) nei pazienti con tumori solidi. Tale incidenza risultava essere più alta nelle donne (sia con neoplasie ematologiche che con tumori solidi) e aumentava con l'aumentare dell'età soprattutto nei pazienti con tumori solidi.
L'incidenza cumulativa di HZ a 2 anni dopo una diagnosi di cancro è stata pari a circa il

6% per i pazienti con neoplasie ematologiche e al 2% per i pazienti con tumori solidi (Figura 2D). L'incidenza risultava aumentare nel tempo in entrambi i gruppi di pazienti (17).
In uno studio più recente di valutazione di efficacia del vaccino RZV in pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali (39), nel gruppo placebo l'incidenza cumulativa di HZ è risultata essere superiore e pari al 16,7% nei pazienti di età compresa tra 18 e 49 anni e pari al 21, 7% nei pazienti di ≥50 anni.

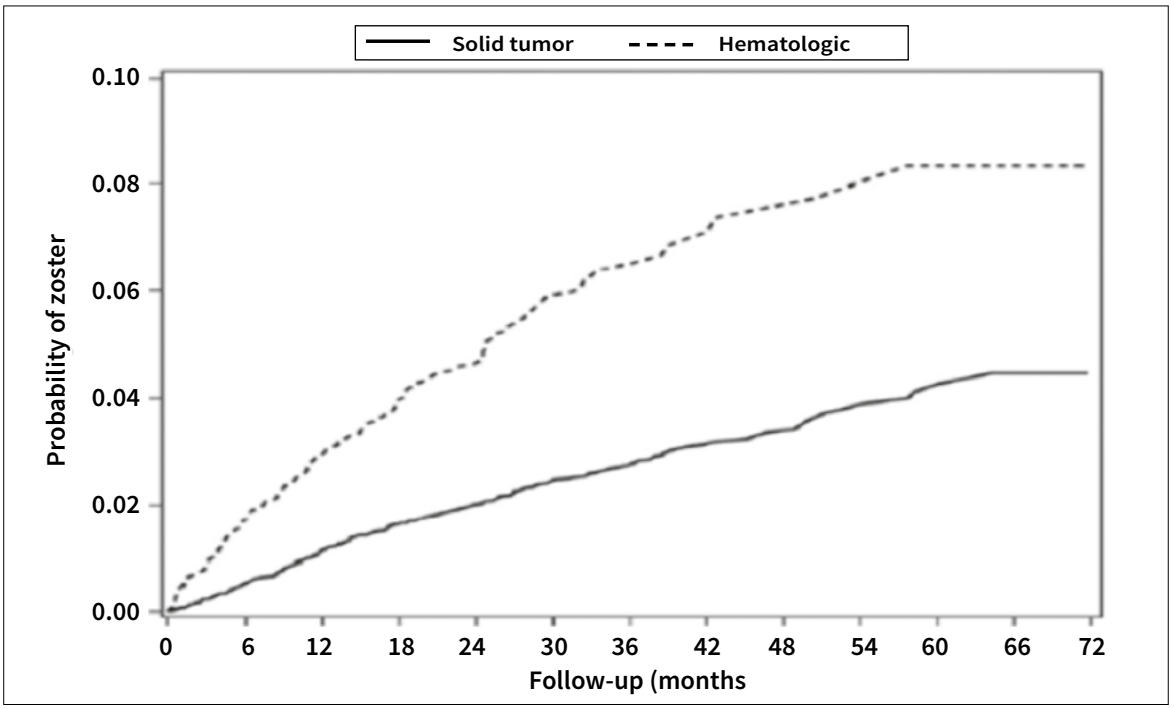
## 2.2. EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO RZV NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

**L'efficacia del vaccino anti-Herpes Zoster RZV riportato in pazienti di età superiore a 18 anni sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe è risultata essere pari al 63,8% (40) -68% (39).**
**È risultata essere pari all'87% in pazienti di età superiore a 18 anni affetti da neoplasia ematologica.**

Nello studio di Batisdas et al 2019 (39) è stata riportata nei pazienti vaccinati con RZV anche una riduzione statisticamente significativa della nevralgia post-herpetica (1 caso nel gruppo di pazienti vaccinati (=922) vs 9 casi nel gruppo placebo (=924; IRR=0,11; 95% CI 0,00-0,78; p=0,02) e della durata del dolore severo associato a Herpes Zoster ( 892 giorni nel gruppo vaccinati vs 6275 nel gruppo placebo; HR=0,62; 95% CI 0,42-0,89; p=0,01).

Il profilo di sicurezza è stato riportato in una overview (41) di 6 trials clinici condotti in pazienti immunocompromessi vaccinati con RZV: in due studi erano stati arruolati pazienti sottoposti a autotrapianto di cellule staminali ematopoietiche (39, 42), in uno studio erano stati arruolati pazienti sottoposti a trapianto renale (43), in uno pazienti con neoplasie ematologiche (16), in uno pazienti con tumori solidi (44) e in uno pazienti con HIV (45). La safety è risultata clinicamente accettabile : la maggior

**FIGURA 2D - INCIDENZA CUMULATIVA DI HERPES ZOSTER DOPO UNA DIAGNOSI DI CANCRO.**
*Modif da: Habel LA et al, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013 (17)*



parte degli effetti collaterali , più comuni nei pazienti più giovani, sono stati lievi-moderati e con un tempo mediano di 3 giorni per la loro risoluzione.
Il dolore nella sede di iniezione (83,8% nei pazienti vaccinati con RZV vs 17,5% nei pazienti che avevano ricevuto placebo) e la fatigue (58,8% vs 37,2%) sono stati gli effetti collaterali più comuni riportati nello studio condotto tra i pazienti con neoplasie ematologiche (16). Anche nello studio condotto in pazienti con tumori solidi, il dolore nella sede di iniezione (80,4% nei vaccinati vs 6,4% nei pazienti che hanno ricevuto placebo) e la fatigue sono stati gli effetti collaterali più frequentemente riportati (44).

## 2.3. QUALI INDICAZIONI?

**Nei pazienti di ≥18 anni d'età con neoplasia ematologica o con tumore solido in trattamento con farmaci immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure è prevista la vaccinazione con vaccino anti-Herpes Zoster con vaccino adiuvato ricombinante RZV, per la per la prevenzione dell'Herpes Zoster e della nevralgia post-herpetica.**

**Schedula vaccinale e modalità di vaccinazione:** Il vaccino RZV viene somministrato in due dosi, a distanza di 2 mesi l'una dall'altra.
In caso di necessità, la seconda dose può essere somministrata fino a 6 mesi dopo.
In soggetti che sono o potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la prima dose.

Il vaccino ricombinante adiuvato RZV deve essere somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea.

**Co-somministrazione:** Il vaccino ricombinante adiuvato RZV può essere somministrato in concomitanza con:
- Vaccino contro l'influenza stagionale inattivato non adiuvato;
- Vaccino contro lo pneumococco 23 valente;
- Vaccino contro la difterite, tetano, pertosse (acellulare) ad antigene ridotto.

I vaccini devono essere somministrati in siti di iniezione diversi.

**A causa della mancanza di dati, l'uso concomitante con altri vaccini non è raccomandato. Il vaccino anti-SARS-Cov-2 deve essere somministrato a una distanza di almeno 14 giorni dal vaccino RZV.**

**Timing di somministrazione rispetto alla somministrazione di terapie antitumorali:** Il vaccino RZV ( prima dose) può essere somministrato prima dell'inizio della terapia antitumorale.
Se questo non risultasse possibile, il vaccino RZV può essere somministrato indipendentemente dal momento della somministrazione delle terapie antitumorali.

**Nella DGR della Regione Veneto n.1575 dell'11 novembre 2021 sono stati riportati gli aggiornamenti sull'offerta della vaccinazione contro l'Herpes Zoster in questa Regione.**

## 2. VACCINI DISPONIBILI CONTRO L'HERPES ZOSTER

Fino ad ora, in Italia, era disponibile contro HZ un unico vaccino vivo attenuato (ZLV). A partire dall'anno corrente, come da Circolare del Ministero della Salute n. 8770 dell' 08.03.2021, è disponibile anche un vaccino ricombinante adiuvato (RZV). Il vaccino RZV si è dimostrato più efficace dello ZLV e diverse istituzioni scientifiche internazionali (tra cui CDC, STIKO, NACI, JCVI, ATAGI, ecc) ne raccomandano l'utilizzo in via preferenziale.

### *2.1 Vaccino contro l'Herpes Zoster vivo attenuato (ZLV)*

Il vaccino ZLV presenta un'efficacia di circa il 65% nella riduzione dei casi di NPE e di circa il 50% nella prevenzione di tutti i casi clinici di HZ. Si è visto però che l'efficacia vaccinale verso HZ decresce con l'età, passando dal 70% nei cinquantenni al 41% nei settantenni. Alcuni studi dimostrano infatti che a distanza di tempo, i soggetti vaccinati presentano una ridotta protezione.

### *2.2 Vaccino contro l'Herpes Zoster ricombinante adiuvato (RZV)*

Per quanto riguarda il vaccino RZV, l'efficacia valutata in persone in cui le due dosi sono state somministrate a due mesi di distanza si è dimostrata del 97% nei cinquantenni e del 91% nelle persone ultrasettantenni. Negli studi effettuati sono stati ridotti in maniera significativa i ricoveri correlati ad HZ. In pazienti di età superiore ai 18 anni sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche autologhe o affetti da neoplasia ematologiche l'efficacia è stata rispettivamente del 68% e 87%. Questo vaccino si è dimostrato efficace anche nel ridurre le complicanze correlate ad HZ diverse da NPE.

Tabella 1. Sintesi delle principali caratteristiche dei due vaccini disponibili

| | RZV | ZLV |
|---|---|---|
| Schedula vaccinale | Due dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra.<br>In caso di necessità la distanza può essere aumentata fino a 6 mesi.<br>In soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale. | Somministrare una singola dose. |
| Modalità di somministrazione | Il vaccino ricombinante adiuvato deve essere somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea. | Il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea (s.c.) o intramuscolare (i.m.), preferibilmente nell'area deltoidea. |
| Indicazioni d'uso | Indicato per la prevenzione dell'Herpes Zoster e della nevralgia post-erpetica in:<br>- adulti di età pari o superiore a 50 anni;<br>- adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ.<br>In assenza di dati, come misura precauzionale, non è raccomandato l'uso in gravidanza.<br>Può essere somministrato con la stessa schedula anche in soggetti che precedentemente hanno ricevuto una dose di vaccino vivo attenuato contro HZ. | Indicato per i soggetti di età superiore ai 50 anni d'età.<br>E' controindicato nei soggetti immunodepressi.<br>Non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare le necessarie precauzioni per evitare la gravidanza nel primo mese successivo alla vaccinazione. |

| | | |
|---|---|---|
| Co-somministrazioni | Può essere somministrato in concomitanza con:<br>- vaccino contro influenza stagionale inattivato non adiuvato;<br>- vaccino contro pneumococco 23 valente;<br>- vaccino contro difterite, tetano, pertosse (acellulare) ad antigene ridotto.<br>I vaccini devono essere somministrati in siti di iniezione diversi. | Può essere somministrato in concomitanza con:<br>- vaccino contro influenza stagionale inattivato.<br>Non sono attualmente disponibili dati relativi alla co-somministrazione con altri vaccini. |

## 3. BIBLIOGRAFIA

1. Mueller NH et al. Varicella Zoster Virus Infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease and latency. Neurol Clin 2008; 26:675-697,viii

2. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster :recommendations of the Advisory Committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2008; 57 (RR-5):1-30

3. Donahue JG et al. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995; 155:1605-1609.

4. Insinga RP et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. J Gen Intern Med 2005; 20:748-753.

5. Mullooly JP et al. The incidence of herpes zoster, 1997-2002. Epidemiol Infect 2005; 133:245-253.

6. Yawn BP et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clinic Proc 2007; 82:1341-1349.

7. Leung J et al. Herpes zoster incidence among insured persons in the United States, 1993-2006: evaluation of impact of varicella vaccination. Clin Infect Dis 2011; 52:332-340.

8. Perez-Farinos N et al. Varicella and herpes zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network:1997-2004. BMC Infect Dis 2007; 7:59.

9. Toyoma N et al. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japon: a 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. J Med Virol 2009; 81:2053-2058.

10. Hales CM; et al. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. Ann Intern Med 2013; 159:739-745.

11. Chao DY et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Taiwan during a period of increasing varicella vaccine coverage, 2000-2008. Epidemiol Infect 2012; 140:1131-1140.

12. Jardine A et al. Herpes zoster in Australia: evidence of increase in incidence in adults attributable to varicella immunization? Epidemiol Infect 2011; 139:658-665.

13. Russell ML et al. Secular trends in the epidemiology of shingles in Alberta. Epidemiol Infect 2007; 135:908-913.

14. Kawai K et al. Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. Clin Infect Dis 2016; 63:221-226.

15. Yawn BP et al. The global epidemiology of herpes zoster. Neurology 2013; 81:928-930.

16. Dagnew A F et al.Immunogenecity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomized, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. Lancet Infect Dis 2019; 19:988-1000.

17. Habel LA et al. The Epidemiology of Herpes Zoster in Patients with Newly Diagnosed Cancer. Cancer Epiodemiol Biomarkers Prev 2013; 22:82-90.

18. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Gazzetta Ufficiale della repubblica Italiana del 18 febbraio 2017. Anno 158°, n.41; pagg 25-115. Disponibile su: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/02/18/41/sg/pdf

19. Ministero della Salute. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario vaccinale. 9 marzo 2017.
Disponibile su: https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null
Ultimo accesso: 30 dicembre 2021

20. Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. NEJM 2005; 352:2271-2284.

21. Arvas A. Vaccination in patients with immunosuppression. Turkish J Pediatr 2014; 49:181-185.

22. Ljungnan P. Vaccination of immunocompromissed patients. Clin Microbiol Infect 2012;18 (Suppl 5):93-99.

23. Centres for Disease Control and Prevention. Zostavax (Zoster Vaccine Live) Recommendations. https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/zostavax/recommendations.html (accesso : Giugno 2017).

24. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zoster - Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2020 - 25 marzo 2021.

25. JCVI Meeting June 2021. Draft Minutes: Available at: https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc

26. Public health England, Vaccination against shingles Information for healthcare practitioners. Version 03.00. August 2021.

27. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI) Epidemiological bulletin No. 50. 2018.

28. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI) Epidemiological bulletin No. 34. August 2017.

29. Siedler, A., Koch, J., Garbe, E. et al. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine. Bundesgesundheitsbl 62, 352–376 (2019).

30. Warrington R, Ismail S. Summary of the NACI Update on Herpes Zoster Vaccines. Can Commun Dis Rep 2018;44(9):220-5.

31. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines. June 2018.

32. Australian technical advisory group on immunisation (ATAGI). Statement on the clinical use of zoster vaccines in older adults in Australia. July 2021.

33. Australian technical advisory group on immunisation (ATAGI). CLINICAL ADVICE. September 2021.

34. Vaccinatie tegen gordelroos Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Nr. 2019/12, Den Haag, 15 juli 2019.

35. Raunak Parikh, Robyn Widenmaier & Nicolas Lecrenier (2021) A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations, Expert Review of Vaccines, 20:9, 1065-1075.

36. Ministero della Salute "Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes Zoster" - 8 marzo 2021.
https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2021/03/Copia_DocPrincipale_Documento_Principale_0008770-08_03_2021-DGPRE-MDS-P.pdf

37. Lal H et al. Efficacy of an adjuvant Herpes zoster subunit vaccine in older adults. NEJM 201%; 372:2087-2096.

38. Cunningham AL et al. Efficacy of the Herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. NEJM 2016; 375:1019-1032.

39. Winston DJ et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 391:2116-2117.

40. Bastidas A et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of Herpes zoster after autologous stem cell transplantation . JAMA 2019; 322:123-133.

41. Lopez-Fauqued M et al. Safety profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunocompromised populations: an overview of six trials. Drug Safety 2021; 44:881-823.

42. Stadtmauer EA et al. A phase 1/2a study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. Blood 2014; 124:2921-2929.

43. Vink P et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. Clin Infect Dis 2020; 70:181-190.

44. Vink P et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Solid Tumors, Vaccinated Before or During Chemotherapy: A Randomized Trial . Cancer 2019; 125:1301-1312.

45. Berkowitz EM et al. Safety and immunogenecity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis. 2015; 211:1279-1287.

46. DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1575 del 11 novembre 2021 Approvazione del Documento recante “Aggiornamenti sull’offerta della vaccinazione contro l’Herpes Zoster in Regione Veneto”, di cui al Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) vigente, e aggiornamento del Calendario Vaccinale della Regione del Veneto e Allegato A. Bur n.151 del 16/11/2021.

ROPI

RETE **ONCOLOGICA** PAZIENTI **ITALIA**

Via del Gesù, 17- 20121 Milano

info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it - Cell. 338 5779971

**VUOI CONTRIBUIRE A MIGLIORARE IL PERCORSO DI CURA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI?**
**Dona il tuo aiuto a ROPI!**
**IBAN: IT76 A 03332 01400 000000963824**
**Banca Passadore & C**

Con il contributo non condizionante di

gsk GlaxoSmithKline

Il presente materiale non è promozionale di prodotto, non rivendica nè esplicita caratteristiche terapeutiche di farmaci e come tale non ricade nell'ambito di applicazione del D.Lgs. 219/06."