

SIMPOSIO

La vaccinazione in popolazioni speciali: la donna in gravidanza e il paziente oncologico

Vaccination in special populations: pregnancy and patients with cancer

A. Clerico¹, M. Gallo²

¹SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ASL Città di Torino. ²SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

Corresponding author: marco.gallo@ospedale.al.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Clerico, M. Gallo (2021). La vaccinazione in popolazioni speciali: la donna in gravidanza e il paziente oncologico. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Clerico. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

The current COVID-19 pandemic and the strategies implemented for tackling its spread have highlighted the importance of vaccination strategies for immunization from communicable diseases. Vaccinations are one of the most effective preventive tools in Public Health, being able to effectively and safely prevent the development of some infectious diseases, their complications, and their spread. Compared to the general population, there are groups of individuals who present a specific risk of contracting particular infections or developing more serious consequences. The purpose of this brief review is to describe the vaccination strategies currently recommended for pregnant women and cancer patients, paying particular attention to subjects simultaneously suffering from diabetes and providing some specific information on COVID-19 vaccination. The knowledge of this constantly evolving issue, also in relation to special populations such as pregnant or lactating women and cancer patients, allows Diabetologists to safeguard the undisputed health and social value of this fundamental preventive strategy.

KEY-WORDS diabetes mellitus; pregnancy; cancer; vaccination; COVID-19.

Riassunto

La pandemia da COVID-19 e le strategie attuate per contrastarne la diffusione hanno riportato alla ribalta l'importanza delle strategie vaccinali per l'immunizzazione dalle patologie trasmissibili. Le vaccinazioni sono uno degli strumenti preventivi più efficaci in Sanità Pubblica, potendo prevenire in modo efficace e sicuro lo sviluppo di alcune malattie infettive, le loro complicanze e la loro diffusione. Rispetto alla popolazione generale, esistono gruppi di individui che presentano un rischio specifico di contrarre particolari infezioni o sviluppare conseguenze più gravi. Scopo di questa breve rassegna è descrivere le strategie vaccinali attualmente

raccomandate per le donne in gravidanza e i pazienti oncologici, con una particolare attenzione ai soggetti contemporaneamente affetti da diabete e alcune informazioni specifiche sulla vaccinazione anti COVID-19. La conoscenza di questa tematica in continua evoluzione, anche relativamente a popolazioni speciali quali le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti oncologici, permette infatti di salvaguardare l'indiscusso valore sanitario e sociale di questa fondamentale strategia preventiva.

PAROLE CHIAVE diabete mellito; gravidanza; neoplasie; vaccinazione; COVID-19.

Introduzione

Le vaccinazioni sono da sempre considerate uno strumento di comprovata efficacia e sicurezza per la prevenzione delle malattie infettive, tant'è vero che alcune patologie sono state eradicte grazie ai vaccini mentre altre sono state controllate al punto da non rappresentare più un problema di salute pubblica.

Ciononostante negli ultimi anni si registra una riduzione delle coperture vaccinali a causa di un fenomeno di "vaccine hesitancy" ossia un ritardo nell'adesione o un rifiuto della vaccinazione, nonostante la disponibilità di adeguati servizi vaccinali. Ciò spesso è causato da campagne di disinformazione che mettono a rischio non solo la salute dei soggetti non vaccinati, ma anche la protezione della popolazione nel suo complesso.

A questo proposito, poiché molti sono i dubbi relativi alla necessità di vaccinare popolazioni particolari quali le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti oncologici, il presente articolo analizza la letteratura, le linee guida ed i documenti di consenso al fine di poter fare chiarezza sull'argomento.

Scopo dell'articolo

Scopo di questo articolo è descrivere le attuali raccomandazioni in tema di vaccinazione per le donne in gravidanza e per le persone affette da tumori.

Vaccinazioni in gravidanza, epoca pre-concezionale e allattamento

Le vaccinazioni sono uno degli strumenti preventivi più efficaci in Sanità Pubblica perché sono in grado

di prevenire, in modo efficace e sicuro, lo sviluppo di alcune malattie infettive, le loro complicanze e la loro diffusione. Se ciò è noto per quanto riguarda la popolazione generale, non è altrettanto scontata per tutti l'importanza delle vaccinazioni come strumento di promozione della salute della donna in età fertile, in previsione e durante la gravidanza e di protezione del nascituro da alcune specifiche patologie infettive⁽¹⁻²⁾.

Nell'anno 2000 nel mondo vi sono stati 1,7 milioni di decessi neonatali per malattie prevenibili con la vaccinazione materna.

Oggi siamo alle prese con una pandemia che ha sconvolto i paradigmi di cura, ma contro la quale la ricerca scientifica ha prodotto vaccini efficaci. Che cosa siamo in grado di affermare per ciò che riguarda l'efficacia e la sicurezza di questi vaccini in gravidanza?

L'articolo che segue prende spunto dalle raccomandazioni ufficiali del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità, da documenti ufficiali di consenso e da position statement ad interim delle società scientifiche del settore e ha la finalità di fare chiarezza su quali siano -allo stato attuale- le raccomandazioni in campo vaccinale per le donne in età fertile⁽³⁻⁵⁾.

Innanzitutto si possono distinguere tre momenti importanti della vita della donna, dal punto di vista vaccinale:

- Epoca pre-concezionale
- Gravidanza
- Allattamento.

Vaccini in epoca pre-concezionale e allattamento

Vaccino MPR-V (morbillo-parotite-rosolia-varicella)

Tutte le donne, in epoca pre-concezionale, dovrebbero essere protette dall'infezione per varicella, morbillo e rosolia mediante vaccinazione. Esiste un rischio molto elevato di aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pre-termine, e danno embrio-fetale correlato a tali infezioni contratte per la prima volta in gravidanza, in particolare nelle fasi più precoci della gestazione. Qualora la donna non risulti immune contro tali infezioni è importante che si sottoponga alla vaccinazione in fase pre-concezionale o subito dopo il parto (Tabella 1).

Poiché sia il vaccino MPR sia quello della varicella non possono essere somministrati durante la gravidanza, è necessario che, al momento dell'inizio della gestazione, la donna sia vaccinata regolarmente con due dosi da almeno un mese.

Tabella 1 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGO-AGUI-SITI-SIN-FNO-PO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽³⁾.

Morbillo	Parotite	Rosolia	Varicella
Patologia esantematica ad andamento non sempre benigno	Patologia ad andamento variabile in base ad età	Patologia ad andamento benigno	Patologia esantematica ad andamento non sempre benigno
Febbre/otite/polmonite/Encefalite/p anencefalite sclerosante subacuta	Bambino: febbre, cefalea otalgia Adulto:complicanze encefalite meningite pancreatite orchite	Febbre/rinite/tosse/artralgie	Febbre/cefalea/anoressia/polmonite/glomerulonefrite/encefalite
In gravidanza: polmonite materna,aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pretermine	In gravidanza primo trimestre: aborto spontaneo 20%	I trimestre gravidanza: danno embrio fetale 90% aborto spontaneo, morte intrauterina, parto pretermine. Malformazioni del nascituro: vista, udito, malformazioni cute,difetti di crescita	In gravidanza: polmonite meningiteencefalite Al feto: lesioni della pelle, ossa, occhi, cervello
Vaccino MPR-V; da sapere...			
Raccomandato se la donna non è vaccinata anche solo ad 1 delle malattie. Deve avere effettuato almeno 2 dosi di vaccino, la seconda almeno ad un mese dal concepimento Documentati casi di inoculo vaccino durante gravidanza misconosciuta:nessun danno			

Vaccino HPV (papilloma Virus)

Tutte le giovani donne in fase adolescenziale, e comunque all'inizio della loro attività sessuale, devono essere vaccinate contro il virus del papilloma umano che, come noto, favorisce l'insorgenza del carcinoma della cervice uterina. Non è altrettanto noto che l'HPV può causare problemi al feto in corso di gravidanza, come riportato nella Tabella 2.

COCOONING come strategia complementare
Il cocooning, detto anche “strategia del bozzolo”, è un modo per offrire protezione indiretta al bambino. Consiste nell'assicurarsi che tutti coloro che circondano il neonato siano vaccinati contro la pertosse, abbiano effettuato un richiamo del vaccino di recente e siano vaccinati contro l'influenza stagionale. Il cocooning potrebbe non essere sufficiente a prevenire il contagio e la malattia stessa, ma ne riduce il rischio.

Tabella 2 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGO-AGUI-SITI-SIN-FNO-PO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽³⁾.

Condilomi
Patologia sessualmente trasmessa.
Verruche condilomi/papillomi/ca. collo utero
In gravidanza: lesioni estese del canale del parto
Al feto: papillomatosi respiratoria ricorrente, condilomatosi genitale
Vaccino anti HPV: da sapere...
Raccomandato alla età di 12 anni. Se non eseguito da effettuare prima dell'inizio attività sessuale o in occasione del primo Pap-test Documentati casi di inoculo vaccino durante gravidanza:nessun danno

Vaccini in gravidanza

La vaccinazione in gravidanza viene anche definita immunizzazione, perché in grado di fornire protezione verso le infezioni sia nella donna sia nel feto e nel neonato durante i suoi primi mesi di vita, attraverso il trasferimento di anticorpi materni per via transplacentare o attraverso l'allattamento al seno.

In Italia il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019 include il vaccino dTpa e quello anti-influenzale tra quelli raccomandati in gravidanza, pertanto è di fondamentale importanza che a livello organizzativo si identifichino le modalità più opportune per fare in modo che le gestanti ricevano un'adeguata informazione e possano consapevolmente aderire alle vaccinazioni proposte. Infatti le donne in gravidanza necessitano di chiare informazioni e rassicurazioni per poter comprendere che è di fondamentale importanza proteggere il proprio figlio e se stesse mediante l'immunizzazione vaccinale. È altresì fondamentale che tutti gli operatori sanitari siano essi stessi vaccinati sia per ridurre il rischio di trasmissione alle gestanti sia come attivi promotori delle politiche sanitarie sulle vaccinazioni.

d-Tpa: difterite, pertosse tetano

La vaccinazione effettuata durante il terzo trimestre di gravidanza stimola la produzione di anticorpi materni, che vengono trasmessi al feto mediante passaggio transplacentare e successivamente attraverso l'allattamento materno. È raccomandata la ripetizione nella stessa donna in ogni sua gravidanza, anche se consecutive. Se la donna non ha effettuato la vaccinazione in gravidanza, la stessa può essere somministrata in corso di allattamento al fine di ot-

tenere il trasferimento di anticorpi attraverso il latte. Quest'ultima opportunità tuttavia non deve essere considerata una scelta alternativa (Tabella 3).

Controindicazioni e ridotta efficacia

Le seguenti condizioni controindicano la vaccinazione: ipersensibilità nota, presenza di stato febbrile, di patologia neurologica progressiva o di epilessia incontrollata.

L'efficacia vaccinale è ridotta in caso di immunodeficienza, immunosoppressione, infezione da HIV.

Influenza

L'influenza stagionale è una malattia respiratoria che può manifestarsi in forme diverse e con diverse gravità. Le donne in gravidanza possono esserne più soggette poiché hanno un sistema immunitario depresso, e l'infezione da virus influenzale in gravidan-

za aumenta il rischio di ospedalizzazione, aborto spontaneo, prematurità, distress fetale, basso peso alla nascita (Tabella 4).

Controindicazioni e attenzioni

Le seguenti condizioni controindicano la vaccinazione: ipersensibilità nota a precedente vaccino, ipersensibilità grave a componenti dell'uovo, stato febbrile.

È raccomandata attenzione in caso di trombocitopenia, deficit coagulativi, terapia anticoagulante.

Vaccino anti-COVID e gravidanza

È doveroso sottolineare che le considerazioni che seguono sono frutto delle osservazioni sino ad ora raccolte sull'argomento, e potranno essere oggetto di revisioni alla luce dei nuovi dati che pressoché quotidianamente vengono aggiornati.

Tabella 3 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGOI-AGUI-SITI-SIN-FNO-PO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽³⁾.

Difterite	Tetano	Pertosse
Patologia grave a trasmissione interumana.	Patologia infettiva acuta non contagiosa causata da neurotossina	Patologia respiratoria altamente contagiosa
In teressamento vie aeree superiori: pseudomembrane. Letale nel 2-10% casi	Spasmi diffusi e spesso letali Tetano neonatale contratto durante il taglio del cordone ombelicale con strumenti non sterili morte sino al 90% dei casi	Interessamento respiratorio anche fatale. Interessamento neurologico: cecità, sordità, ritardo mentale. Causa possibile di morte nel primo anno di vita (individuo non ancora immunizzato)
In gravidanza:dalla 27a alla 36a settimana di gestazione, idealmente intorno alla 28a settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione	In gravidanza: dalla 27a alla 36a settimana di gestazione, idealmente intorno alla 28a settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione	In gravidanza:dalla 27a alla 36a settimana di gestazione, idealmente intorno alla 28a settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione
d-Tpa: da sapere... 		
I livelli anticorpali in età adulta tendono a diminuire. Utile richiamo-booster ogni 10 anni. Fondamentale l'immunizzazione passiva del neonato mediante vaccinazione della madre in gravidanza: passaggio transplacentare di anticorpi protettivi per i primi 6 mesi in attesa dell'avvio del calendario vaccinale del lattante. Inoculo di anatoxina difterica: innocua in gravidanza Inoculo di anatoxina tetanica :innocua in gravidanza Inoculo di antigeni della B pertussis: innocui in gravidanza		

Tabella 4 | Vaccinazioni in gravidanza “proteggila per proteggerli”. Documento Congiunto SIGO-SIMP-AOGOI-AGUI-SITI-SIN-FNOPO-RIMMI-Vivere Onlus-Cittadinanza Attiva. Modificata da:⁽²³⁾.

influenza
Patologia respiratoria ad elevato grado di contagio
Aumentato rischio di ospedalizzazione materna, interruzione di gravidanza, parto cesareo feto: prematurità, distress fetale, basso peso alla nascita.
Somministrazione: in qualsiasi epoca della gravidanza
Vaccino con virus inattivato: da sapere... 
Periodo da preferire: II e III° trimestre di gravidanza. I° trimestre per donne con patologie croniche In Italia è gratuita per le donne che ad inizio stagione epidemica dell'influenza si trovano al II o III trimestre. Immunizzazione passiva del neonato: passaggio transplacentare di anticorpi Raccomandata la ripetizione della vaccinazione ad ogni gravidanza.

Ad oggi i dati epidemiologici ci dicono che, generalmente, le gravide hanno un rischio pari alla popolazione generale di ammalarsi di COVID-19, mentre hanno un rischio maggiore le donne con età superiore ai 35 anni, obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, etnia nera o altre minoranze etniche o che svolgono lavori a rischio.

Dallo studio “INTERCOVID Multinational Cohort Study” emerge che le donne in gravidanza affette da COVID-19 hanno un rischio 22 volte maggiore di mortalità materna rispetto alle gravide senza infezione. Inoltre hanno un maggior rischio di ricovero in terapia intensiva e di ventilazione meccanica rispetto alla popolazione femminile di pari età oltre ad un maggior rischio di parto pretermine o di morte fetale. ⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁾

Sulla base delle evidenze che stanno emergendo le società scientifiche nazionali del settore, in un recentissimo “position paper”, affermano quindi che tutte le donne in gravidanza dovrebbero essere considerate una popolazione fragile, la prevenzione dell’infezione da COVID-19 va considerata una priorità e quindi il vaccino dovrebbe essere loro offerto come strumento di protezione materno fetale ⁽⁹⁾.

È bene ricordare che la donna che non si vaccina deve utilizzare tutte le misure preventive efficaci: DPI, distanziamento sociale, lavaggio delle mani.

Al momento non vi sono dati relativi alla assoluta preferenza di un tipo di vaccino rispetto ad un altro. Tuttavia un recentissimo lavoro ha valutato l’efficacia e la sicurezza dei vaccini ad m-RNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) e mRNA-1273 (Moderna) su 30 donne in gravidanza e 16 donne in allattamento evidenziando come la risposta immunitaria contro il virus e le sue varianti inglese e sudafricana sia paragonabile a quella delle donne non in gravidanza e superiore a quella sviluppata in seguito all’infezione da COVID-19; l’insorgenza di effetti collaterali quali la febbre sia molto limitato; vi sia passaggio trans-placentare e nel latte materno di anticorpi neutralizzanti il virus suggerendo la possibilità di protezione neonatale attraverso l’immunità materna. Infine non vi è stata evidenza che il vaccino causi eventi avversi materni o fetali ⁽¹⁰⁾.

Ad oggi negli Stati Uniti circa 90000 donne in gravidanza sono state vaccinate, principalmente con i vaccini Pfizer e Moderna, senza che sia stato sollevato alcun problema di sicurezza.

Non sussistono controindicazioni a effettuare anche le altre vaccinazioni raccomandate in gravidanza, purché si rispetti un intervallo di tempo tra un vaccino e l’altro di almeno 14 giorni.

Se la donna in gravidanza contrae l’infezione da COVID-19 deve differire la vaccinazione di almeno 3 mesi.

La donna che allatta può considerare la vaccinazione senza interrompere l’allattamento ⁽¹¹⁾.

Le donne con fattori di rischio o che svolgono un lavoro a rischio possono considerare l’opzione vaccinale in qualsiasi epoca gestazionale.

Il gruppo interassociativo AMD-SID “Diabete e Gravidanza” ha recentemente pubblicato un documento sulla vaccinazione anti COVID-19 in donne diabetiche durante la gravidanza e l’allattamento ⁽¹²⁾.

Partendo dall’evidenza che le gravidanze in donne affette da diabete e da COVID-19 sono più a rischio di complicazioni quali parti pre-termine, difetti di perfusione fetale e rottura prematura delle membrane, il documento sottolinea che le donne con diabete tipo 1 o diabete tipo 2 in età fertile dovrebbero valutare l’opzione di effettuare il vaccino durante la programmazione della gravidanza.

In caso di gravidanza in atto la donna diabetica può valutare l’opzione vaccinale in qualsiasi momento della gravidanza o durante l’allattamento.

Il paziente oncologico. Vaccinazioni e oncologia

Pensando ai tumori e alla popolazione oncologica, diversi sono i quesiti e le indicazioni all’uso dei vaccini. L’argomento, tornato alla ribalta con la pandemia da COVID-19, offre molti spunti di riflessione, anche tenendo conto che il diabete è la principale comorbilità tra i pazienti oncologici, e che la coesistenza delle due patologie contribuisce indubbiamente ad aumentare la complessità gestionale.

I vaccini causano tumori?

La risposta in sintesi è: no! Molti gruppi antivaccinisti hanno ipotizzato possibili connessioni tra i vaccini e un aumentato rischio di sviluppare alcuni tumori, ma nessuno di questi nessi ha alle spalle solide evidenze scientifiche.

Tra i meccanismi avanzati vi è la contaminazione di alcuni lotti di vaccino antipolio da parte del virus SV40, negli anni ’60: studi in vitro avevano dimostrato che il virus ha effetti cancerogeni sopprimendo l’attività di p53 (importante gene oncosoppressore) e accelerando gli effetti cancerogeni di alcune sostanze, come l’amianto. Tuttavia, nessuno studio epidemiologico retrospettivo negli esseri umani che avevano ricevuto tale vaccino (che comunque non è più in commercio da oltre 60 anni) ha mai trovato evidenze di un aumento dei casi di sarcomi o altri tumori. Anche il thimerosal (conservante

a base di mercurio utilizzato in alcuni vaccini) era stato accusato di poter indurre leucemie infantili, ma è stato comunque eliminato dalla maggior parte dei vaccini prodotti dopo il 1999. La formaldeide, altro imputato dei siti antivaccinisti, è risultata tossica per l'uomo solo per via inalatoria e per concentrazioni nettamente più alte rispetto a quelle rilevabili nei vaccini.

È stato inoltre ipotizzato che i vaccini possano aumentare il rischio di sviluppare linfomi non Hodgkin, attivando le risposte immunitarie in modo selettivo e inducendo la formazione di cloni cellulari mutati, oppure trasmettendo direttamente l'infezione nel caso dell'HPV e del carcinoma della cervice uterina. Anche queste relazioni sono state smentite dagli studi epidemiologici, mentre il vaccino contro l'HPV contiene solo virus inattivati, incapaci di infettare le cellule e indurre mutazioni ⁽¹³⁾.

I vaccini nella prevenzione dei tumori

Al contrario, alcuni vaccini sono potenti armi contro lo sviluppo di specifici tumori. La vaccinazione contro le varianti più patogene di HPV (papilloma virus umani, virus a DNA che si trasmettono prevalentemente per via sessuale), come l'HPV 6, 11, 16 e 18, ha un'elevata efficacia contro l'insorgenza di condilomi e di neoplasie delle vie genitali (cervice uterina, vagina, vulva, ano e pene) e dell'orofaringe. L'Italia è stato il primo Paese europeo ad avviare un programma vaccinale anti-HPV gratuito: a partire dal 2008, tutte le regioni hanno avviato campagne tra le adolescenti, e dal 2017 il programma si è esteso anche ai maschi di 11-12 anni. L'adesione alla vaccinazione tra le giovani è stata elevata in alcune regioni (60-90%), ma molto più limitata tra i soggetti di sesso maschile; purtroppo, inoltre, negli anni si è registrata una progressiva riduzione del tasso di adesione: un esempio di sotto-utilizzo di una prestazione dal valore elevato, considerata l'alta prevalenza di infezione nella popolazione sessualmente attiva ⁽¹⁴⁾.

Un'altra vaccinazione estremamente efficace nella prevenzione dei tumori è quella contro l'HBV, infezione che aumenta di 200 volte il rischio d'insorgenza di epatocarcinoma rispetto alla popolazione generale. La vaccinazione universale di neonati e adolescenti, a partire dagli anni '90, ha rappresentato uno spartiacque per la sanità pubblica con una drastica riduzione dei casi di epatite cronica e del numero atteso di HCC nei prossimi decenni ⁽¹⁵⁾.

I vaccini nella cura dei tumori

I vaccini costituiscono inoltre una promessa dell'oncologia clinica per i prossimi anni: veri e propri stru-

menti di cura (e non di sola prevenzione) progettati per facilitare il riconoscimento degli antigeni delle cellule tumorali, attivare le cellule T citotossiche e indurre la produzione di anticorpi. La ricerca in questa direzione si è rivelata più complessa del previsto, dovendo prevedere la realizzazione di vaccini per singoli pazienti basati sulle caratteristiche individuali del tumore, con altissimi costi di produzione. Per alcuni tumori (mammella, fegato e pancreas) gli studi sono in fase avanzata, mentre è già stato approvato dall'FDA un vaccino per il carcinoma della prostata (sipuleucel-T). I migliori candidati alla vaccinoterapia paiono i pazienti con scarsa (o nulla) malattia residua (per es. dopo asportazione chirurgica o remissione clinica in seguito a trattamento antitumorale), ma con alto rischio di recidiva ⁽¹⁶⁾.

I vaccini nel paziente oncologico

I pazienti oncologici, e in special modo quelli emato-oncologici, sono particolarmente suscettibili alle infezioni e vulnerabili di fronte alle loro conseguenze: questo a causa degli effetti diretti della neoplasia (es. compromissione delle difese immunitarie, invasione midollare, asplenia chirurgica o funzionale) o per effetto dei trattamenti antitumorali (effetti della chemioterapia citotossica o della radioterapia, uso di glucocorticoidi o di altri immunosoppressori). Alcuni farmaci, come gli inibitori delle tirosin-kinasi (TKI), aumentano inoltre il rischio di riattivazione di epatite da HBV e quello di infezioni opportunistiche, rendendo particolarmente importante il ricorso alle vaccinazioni in questa popolazione, specialmente quando coesistono altre patologie croniche quali diabete, obesità, cardio- o broncopneumopatie. Va infine considerato che la risposta ad alcune vaccinazioni in questi soggetti è più debole rispetto a individui sani di pari età: un limite che può essere superato riducendo la circolazione del virus, attraverso un maggior ricorso alla vaccinazione sia dei pazienti stessi sia delle persone che gravitano attorno a loro (familiari, caregiver, conviventi, operatori sanitari, ecc.).

Come regola generale, nei pazienti (emato)oncologici risultano controindicati i vaccini vivi, mentre possono essere utilizzati quelli inattivati.

Il ripristino delle difese immunitarie

Gli adulti affetti da neoplasie ematologiche hanno un deficit del sistema immunitario la cui gravità dipende dall'età, dalla malattia e dal tipo e intensità del trattamento, tendendo generalmente a risultare maggiormente immunocompromessi rispetto ai soggetti con tumori solidi.

I linfomi, per esempio, hanno un impatto significativo sull'immunità cellulomediata persistente anche dopo il trattamento. L'impiego del rituximab o di altri anticorpi anti CD20 determina una prolungata deplezione dei linfociti B con conseguente deficit della risposta umorale che può protrarsi anche per 2 anni dal termine del trattamento. Altre neoplasie ematologiche (es. mieloma multiplo, leucemia linfatica cronica) sono di per sé associate a un deficit dell'immunità umorale.

La profilassi vaccinale di questi soggetti, per la prevenzione delle infezioni, non è ancora standardizzata, ma esistono autorevoli documenti che forniscono dettagliate informazioni sulle vaccinazioni più importanti e sul timing per effettuarle: prima del trattamento (linfomi indolenti, mieloma, sindromi mielodisplastiche o neoplasie mieloproliferative croniche) o alla sua conclusione (leucemie acute, impiego di anticorpi anti CD20), insieme al calendario per i richiami⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Anche nei soggetti trattati con i più recenti inibitori del checkpoint immunitario è stato sdoganato l'utilizzo dei vaccini, preferibilmente prima di iniziare il trattamento.

I soggetti sottoposti a trapianto (es. di midollo) sono ad alto rischio di sviluppare infezioni prevenibili con la vaccinazione: generalmente questo rischio è più alto dopo un trapianto allogenico che dopo un trapianto autologo, specialmente a causa di rigetto e malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD). A determinare lo stato di immunodeficienza, oltre all'attività immunosoppressiva della malattia primaria e del suo trattamento, concorrono la reattività biologica tra donatore e ricevente (GVHD) e le terapie somministrate post-trapianto per prevenire e trattare la GVHD.

I soggetti riceventi un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) devono quindi iniziare un programma di immunizzazione come parte della normale terapia post-trapianto, comprendente le vaccinazioni routinariamente somministrate alla popolazione generale (DPT, MPR, poliomielite, herpes zoster, HBV, HPV), quelle contro infezioni gravi nel trapiantato (pneumococco, meningococco, meningite da *Haemophilus* tipo B, antinfluenzale) e quelle da somministrare ai viaggiatori internazionali (febbre gialla, tifo, rabbia, ecc.).

I riceventi HSCT allogenici hanno una profonda immunodepressione nel primo periodo post-trapianto, ma spesso il ripristino di un'immunità relativamente normale dopo 1-2 anni (se non in terapia con immunosoppressori).

Nel trapianto autologo si assiste alla perdita dell'immunità precedentemente acquisita, e la rivaccina-

zione assume un significato ancora più importante. Per poter ottenere una risposta protettiva con la vaccinazione, l'immunità post-trapianto deve essere almeno parzialmente ricostituita.

Inoltre, è fortemente raccomandato vaccinare i conviventi dei soggetti trapiantati in particolare per influenza, pertosse, morbillo, rosolia, parotite e varicella.

La prevenzione delle infezioni

La vaccinazione antinfluenzale annuale è raccomandata a tutti i pazienti oncologici (specie a quelli in trattamento attivo), così come a caregiver e operatori. Sebbene le tempistiche non siano rigorosamente definite, la vaccinazione va eseguita all'inizio della stagione influenzale e almeno 15 giorni dopo un ciclo chemioterapico. Per i soggetti più fragili (neoplasie polmonari, quadri avanzati, comorbilità cardiache o respiratorie) è raccomandata anche la vaccinazione anti-pneumococcica. Queste raccomandazioni sono a maggior ragione valide in epoca di pandemia COVID-19, per la frequente possibilità di coinfezione e l'aggravamento conseguente della prognosi⁽¹⁹⁾.

Altri vaccini inattivati sono raccomandati in gruppi specifici di soggetti (es. epatite da HAV e HBV), mentre i vaccini vivi (MPR-V) sono generalmente controindicati nei pazienti che ricevono terapia immunosoppressiva.

La vaccinazione COVID-19 nel paziente oncologico

Malgrado le attività oncologiche (con l'eccezione di quelle di screening) non siano state formalmente soggette a restrizioni da parte dei DPCM emanati in risposta alla pandemia da COVID-19, anche in questo campo si è assistito a riduzioni e ritardi nell'accesso agli ospedali, con peggioramento della qualità delle cure (operatori dirottati verso altre attività di emergenza, minor ricorso a indagini e procedure, ecc.) e, comunque, maggior esposizione al rischio di infezione. Quale sarà l'impatto a medio-lungo termine sulla precocità delle diagnosi oncologiche e sulla prognosi è per ora ignoto.

Relativamente all'impatto diretto del COVID, i dati epidemiologici internazionali hanno chiaramente dimostrato che i soggetti oncologici in trattamento antitumorale attivo, in caso d'infezione da SARS-CoV-2, presentano un rischio di prognosi infausta 2-4 volte superiore rispetto ai controlli non oncologici. Anche in questo caso, a rischio ulteriormente aumentato sono i pazienti con neoplasie ematologiche acute o insufficienza midollare⁽²⁰⁻²¹⁾. Questi dati

giustificano certamente l'inserimento dei pazienti con neoplasie attive tra le categorie da sottoporre a vaccinazione prioritaria per il COVID-19, mentre non sembrano riguardare i pazienti attualmente liberi da malattia o lungo sopravvivenuti.

Paradossalmente, tuttavia, gli studi che hanno portato alla commercializzazione dei vaccini anti-COVID non hanno compreso (per ovvi motivi di valutazione dell'efficacia) dati sui pazienti oncologici. Per questi soggetti la probabilità di efficacia è verosimilmente inferiore, ma non assente, rispetto agli individui con sistema immunitario pienamente funzionante. Va infine considerato che non è detto che l'efficacia della vaccinazione, nei pazienti oncologici, possa essere efficacemente valutata attraverso i comuni test sierologici, potendo risultare ugualmente garantita da un'adeguata risposta delle cellule T.

Anche se i dati relativi a sicurezza ed efficacia delle vaccinazioni anti-COVID nei pazienti oncologici in trattamento attivo sono limitati, i possibili benefici appaiono ragionevolmente superiori rispetto ai rischi, essendo questi ultimi associati a possibile minore efficacia piuttosto che a un ridotto profilo di sicurezza. Le maggiori società e istituzioni scientifiche in campo oncologico sottolineano chiaramente che questi soggetti rappresentano una categoria prioritaria ai fini vaccinali, con l'unica eccezione rappresentata da chi ha in corso unicamente una

terapia ormonale (es. carcinoma della mammella). La stessa priorità vale per i pazienti che hanno in programma l'avvio di un trattamento antitumorale⁽²²⁻²⁴⁾ (Tabella 5).

Non è necessaria la determinazione preventiva del titolo anticorpale per SARS-CoV-2, mentre viene sottolineata l'importanza di sottoporre a vaccinazione anche i contatti familiari/stretti delle persone affette da neoplasie, per limitare il più possibile il rischio di contagio. Motivi per procrastinare la vaccinazione anti-COVID nei pazienti oncologici, oltre a quelli applicabili alla popolazione generale (es. infezione da COVID recente o terapia immunosoppressiva in atto), sono rappresentati da un trapianto di midollo recente (3 mesi) e dalla terapia genica con CAR-T (cellule T ingegnerizzate con immunorecettori chimerici). Per i pazienti in chemioterapia citotossica, è raccomandato effettuare la vaccinazione quando la conta leucocitaria (e dei neutrofilici in particolare) è ottimale, mentre gli interventi chirurgici maggiori vanno effettuati a distanza di qualche giorno dalla vaccinazione. Non sono invece state emanate raccomandazioni specifiche per i soggetti con una pregressa diagnosi oncologica (non in trattamento attivo da oltre 6 mesi) e per i "cancer survivors", potendosi presupporre che i "lungo sopravvivenuti" presentino lo stesso rischio di altre persone con età corrispondente e altri fattori di rischio.

Tabella 5 | Raccomandazioni NCCN per la vaccinazione anti-COVID nei pazienti oncologici. Modificata da:⁽²²⁾

Pazienti Trattamento/Tipo di tumore	Timing
Trapianto di cellule ematopoietiche (HCT)/terapia cellulare	
Trapianto allogenico	Almeno 3 mesi dopo HCT o terapia cellulare
Trapianto autologo	
Terapia cellulare (es. CAR-T)	
Neoplasie ematologiche	
Chemioterapia citotossica intensiva (es. schemi d'induzione per leucemia mieloide acuta)	Rimandare fino al ripristino di una normale conta dei neutrofilici
Insufficienza midollare dovuta alla malattia e/o alla terapia con scarsa probabilità di risoluzione	Alla disponibilità del vaccino
Terapia di mantenimento a lungo termine (es. terapia target per leucemia linfocitica cronica)	Alla disponibilità del vaccino
Neoplasie solide	
Chemioterapia citotossica	Alla disponibilità del vaccino
Terapia target	Alla disponibilità del vaccino
Inibitori del checkpoint immunitario o altra immunoterapia	Alla disponibilità del vaccino
Radioterapia	Alla disponibilità del vaccino
Chirurgia maggiore	Distanziare la vaccinazione di qualche giorno rispetto all'intervento
Caregiver e contatti stretti di età ≥16 anni	
In qualsiasi momento	

Conclusioni

Essere a conoscenza di questa tematica ed essere sempre aggiornati su quali siano le vaccinazioni raccomandate in popolazioni speciali quali le donne in gravidanza o in allattamento e i pazienti oncologici permette ai sanitari di indirizzare queste particolari popolazioni verso il corretto utilizzo dei vaccini, permettendo quindi di salvaguardare l'indiscusso valore sanitario e sociale delle vaccinazioni.

Bibliografia

1. <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Immunization-Infectious-Disease-and-Public-Health-Preparedness-Expert-Work-Group/Maternal-Immunization>.
2. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp/guidelines.html#tdap>.
3. VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA "proteggila per proteggerli". Documento congiunto redatto dal gruppo di lavoro SIGO, SIMP, AOGOI, AGUI, SITI, SIN, FNOPO, Rete Interaziendale Milano Materna Infantile (RIMMI), Vivere Onlus, Cittadinanzattiva, 14 marzo 2019.
4. <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/PianoNazionaleVaccini>.
5. <http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/homeVaccinazioni.jsp>.
6. Villar J, Ariff S, Gunier RB et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection. *The INTERCOVID Multinational Cohort Study*. *JAMA Pediatr*. Published online doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050, 2021.
7. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647. doi:10.15585/mmwr.mm6944e3.
8. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pregnancy, postpartum care, and COVID-19 vaccination in 2021. *JAMA* 325(11):1099-1100, 2021. doi:10.1001/jama.2021.1683.
9. GRAVIDANZA e VACCINAZIONE ANTI-COVID19 Position Paper SIGO, AOGOI, AGUI, AGITE, 2021.
10. Airis Y, Collier, MD; Katherine McMahan, MS; Jingyou Yu, PhD; et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women *JAMA*. Published online doi:10.1001/jama.2021.7563, 2021.
11. COVID-19 consenso inter-societario su allattamento e vaccinazione SIN, SIMP, SIGO, AOGOI, SIMIT, 2020.
12. VACCINAZIONE ANTI COVID-19 in donne diabetiche durante la gravidanza e l'allattamento. Documento del gruppo di studio interassociativo AMD-SID diabete e gravidanza, 2021.
13. AIRC. I vaccini attualmente raccomandati possono provocare il cancro? <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/vaccini-possono-provocare-cancro>.
14. Fondazione GIMBE. Vaccino anti-HPV: prove di efficacia, profilo di sicurezza e copertura vaccinale in Italia. *Evidence* 2018;10: e1000184.
15. ISS – EPICENTRO. Vaccinazione anti-epatite B e cancro del fegato (31/01/2013). <https://www.epicentro.iss.it/tumori/Cancer-DayEpatiti>.
16. Maio M, Calabrò L, Durigo A, per il Network Italiano per la Bio-terapia dei Tumori. Utilizzo dei vaccini in oncologia. <https://www.immunoncologia.org/download/utilizzoDeiVacciniInOncologia.pdf>.
17. SEREMI – Regione Piemonte. La vaccinazione dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (25/11/2014). <https://www.seremi.it/content/la-vaccinazione-dei-pazienti-sottoposti-trapianto-di-cellule-staminali-ematopoietiche>.
18. Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità. Raccomandazioni per le vaccinazioni nei pazienti adulti con neoplasie ematologiche e nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). https://www.regione.fvg.it/rafvig/export/sites/default/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA141/allegati/11022019_Vaccinazioni_nei_paz_con_neoplasie_ematol.pdf.
19. AIOM. Raccomandazioni per la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica in oncologia. <https://www.aiom.it/2021-raccomandazioni-per-la-vaccinazione-antinfluenzale-e-antipneumococcica-in-oncologia/>, 2021.
20. Ribas A, Sengupta R, Locke T, Zaidi SK, Campbell KM, Carethers JM, Jaffee EM, Wherry EJ, Soria JC, D'Souza G. AACR COVID-19 and Cancer Task Force. Priority COVID-19 Vaccination for Patients with Cancer while Vaccine Supply Is Limited. *Cancer Discov* 11:233-236. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1817, 2021.
21. Sun C, Pleyer C, Wiestner A. COVID-19 vaccines for patients with haematological conditions. *Lancet Haematol*. 8(5):e312–4. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00073-9, 2021.
22. NCCN. Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Version 2.0 https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/2021_covid-19_vaccination_guidance_v2-0.pdf?sfvrsn=b483da2b_2,2021.
23. AIOM CIPOMO COMU. Documento AIOM CIPOMO COMU Vaccinazione COVID-19 per i pazienti oncologici. <https://www.aiom.it/documento-aiom-cipomo-comu-vaccinazione-covid-19-per-i-pazienti-oncologici/>.
24. Ministero della Salute, ISS, AGENAS, AIFA. Vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 - Raccomandazioni ad interim sui gruppi target della vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19 <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=002,2021>.