

LA TERAPIA VACCINALE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Edizione 2023



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

La vaccinazione nel paziente oncologico: quali, quando e come?

La pandemia da SARS CoV2 ha posto la nostra attenzione sull'aspetto vaccinale del paziente oncologico, inducendoci a riflettere sulla necessità di valutare lo stato vaccinale dei pazienti oncologi e sui vantaggi della profilassi vaccinale dei pazienti in trattamento.

Questo documento ha l'obiettivo di condividere l'importanza di attuare degli interventi dedicati al fine di incrementare le coperture vaccinali dei soggetti fragili/immunodepressi per garantire loro una migliore qualità di vita, una riduzione di complicanze e rischi correlati. In particolare è necessario implementare, oltre alla vaccinazione anti SARS CoV2, quella anti-influenzale, anti-pneumococcica e anti Herpes Zoster (HZ), come si evidenzia dalle relative raccomandazioni AIOM.

I pazienti con cancro sono soggetti fragili e hanno maggiori probabilità di contrarre malattie infettive, come l'HZ e le sue complicanze con un conseguente ritardo nel trattamento della neoplasia sottostante e con un impatto favorevole sulla qualità della vita.

Resta fermo il concetto che, a prescindere dalle vaccinazioni anzidette, è fondamentale per il paziente oncologico, completare il ciclo/percorso vaccinale previsto per la popolazione generale (vedi tab. 1) di cui deve farsi carico il territorio con attività del medico di medicina generale e degli uffici ASL competenti.

Tab. 1

Vaccino	Note
Tetano e Difterite	Considerare dose booster dTap.
Pertosse	Considerare dose booster dTap.
Polio inattivato (IPV)	
Meningococco B	
Meningococco coniugato ACWY	
Morbillo-parotite-rosolia (MPR)	Altamente raccomandato per contatti stretti.
Varicella	Altamente raccomandato per contatti stretti.
Epatite B	Raccomandata per i pazienti con cirrosi preesistente o altre malattie epatiche.
Papillomavirus	
Rotavirus (RV)	Altamente raccomandato per contatti stretti.

Dal punto di vista oncologico, di particolare rilevanza risulta anche la valutazione dello stato anticorpale relativo alle epatiti B e C allo scopo di valutare una profilassi oppure un trattamento attivo che impediscano una riattivazione/peggioramento delle relative infezioni in corso di terapia oncologica (vedi tab.2).

Tab. 2

Epatite	Dosare	Se infezione attiva presente	Se infezione attiva assente
B	Hbs Ag Hbc Ab HbS Ab	Hbs Ag positivo, dosare HBV DNA e successiva visita infettivologica per profilassi/terapia	HbS AG negativa, valutare livello Hbs Ab ed event. richiamo vaccinale
C	HCV Ab	HCV Ab presenti, valutare HCV RNA e se positivo successiva visita infettivologica per terapia	Procedere con la terapia oncologica indicata

Utile considerare anche la possibilità di raccomandare ai pazienti oncologici la vaccinazione per *Haemophilus Influenzae*, in particolar modo nei pazienti affetti da neoplasia polmonare. La gran parte dei pazienti affetti da neoplasia polmonari presenta anche una broncopneumopatia cronica ostruttiva, causata spesso dal fumo di sigaretta, ed è quindi più suscettibile alle infezioni polmonari. Inoltre è frequente il trattamento oncologico con inibitori dei checkpoint immunitari che presentano fra i loro effetti collaterali, la polmonite interstiziale.

Per il rischio infettivologico, appare rilevante suddividere i pazienti oncologici, candidabili a trattamenti attivi, in diverse categorie in base a fattori correlati al paziente stesso e/o alla patologia (vedi tab. 3)

Tab 3

Fattori correlati al paziente	Fattori correlati alla neoplasia
Età > 65aa	Sede della neoplasia primitiva
Comorbidità (cardiopatie, BPCO, diabete mellito, HIV, patologie autoimmunitarie e/o trapianti che prevedono trattamenti con farmaci immunosoppressivi in modo continuativo)	Stadio della neoplasia (malattia in stato iniziale/in stato avanzato)
Performance status	Trattamento oncologico previsto (chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare, immunoterapia)

Circa il 30% dei pazienti con HZ ricoverati per complicanze è immunocompromesso.

Le raccomandazioni disponibili approvate dalle autorità sanitarie di tutto il mondo sottolineano l'aumento del rischio di HZ nei soggetti immunocompromessi, inclusi quelli con cancro.

L'HZ è una potenziale causa di morbidità aggiuntiva e infatti l'incidenza di HZ nei pazienti con tumori solidi è di circa 15 casi per 1000 anni-persona e 30 casi nei pazienti con neoplasie ematologiche. Infine, è stata postulata anche una controversa associazione tra HZ e un aumentato rischio di cancro.

In Tab.4 viene riportato come, indipendentemente dall'età e dalla funzione del sistema immunitario, esistano anche altri fattori di rischio per lo sviluppo di un Herpes Zoster complicato. Ciò porta a considerare una possibile "estensione" delle attuali indicazioni del vaccino antizoster anche in relazione alla possibilità di resistenza agli antivirali, alcuni dei quali possono avere interazioni anche fatali con chemioterapici e farmaci di comune impiego.

Tabella. 4

FATTORE DI RISCHIO	AUMENTATO RISCHIO
Zoster del distretto testa-collo	Complicanze oculari, nevralgia post-erpetica, coinvolgimento neurologico, interessamento vestibolo-cocleare
Zoster ad esordio con dolore moderato-severo	Nevralgia post-erpetica
Disseminazione cutanea multisegmentaria; lesioni cutanee necrotico-emorragiche	Nevralgia post-erpetica, interessamento neurologico e viscerale. Exitus
Coinvolgimento SNC	Sequela neurologiche. Exitus
Coinvolgimento viscerale	Sequela sistemiche. Exitus
Età avanzata	Nevralgia post-erpetica, coinvolgimento SNC. Exitus
Immunocompromissione	Ricorrenza. Disseminazione cutanea. Coinvolgimento viscerale e neurologico.

	Resistenza ad antivirali. Exitus.
Pregresse patologie cutanee	Disseminazione cutanea

Al giorno d'oggi, l'HZ è una malattia prevenibile con il vaccino anche in considerazione della disponibilità di vaccino non a virus attenuato ma le conseguenze cliniche ed economiche dell'HZ nei pazienti oncologici impongono una maggiore consapevolezza da parte dell'oncologo circa la sicurezza, l'efficacia, la tempistica e l'analisi costi-benefici della vaccinazione dei pazienti oncologici in terapia attiva contro l'HZ. La vaccinazione potrebbe anche prevenire gravi complicanze HZ e super-infezioni batteriche che potrebbero richiedere una riduzione della dose e ritardi nel trattamento del cancro sottostante.

HZ nei pazienti oncologici

La correlazione tra cancro e HZ è piuttosto forte [rischio relativo 2,17; 95% intervallo di confidenza (CI) 1,86-2,53] ed è causato dalla riduzione dell'efficienza immunitaria prodotta dal tumore stesso e dalle terapie attive. Qian e colleghi hanno dimostrato che la diagnosi di cancro è associata a un rischio maggiore del 40% di sviluppare HZ in uno studio prospettico di coorte basato sulla popolazione australiana. Inoltre, il rischio di HZ sembra essere più alto tra i pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia rispetto a quelli che non l'hanno fatto. Al contrario, Lai et al. hanno rilevato che esiste un rischio statisticamente più elevato di cancro successivo tra i soggetti con diagnosi di HZ da ≥ 1 anno.

Chemioterapia

I pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia hanno un rischio elevato e ben noto di HZ.

L'immunogenicità del vaccino ricombinante contro zoster (RZV) è stata studiata in questa popolazione: sia il gruppo RZV-PreChemo che il gruppo RZV-OnChemo hanno sviluppato una robusta risposta immunitaria umorale RZV, ma era più alta nel gruppo RZV-PreChemo.

Immunoterapia

I dati sull'HZ sono meno disponibili tra i pazienti con cancro durante la terapia con inibitori del checkpoint immunitario (ICI). Si potrebbe ipotizzare che l'aumentata funzione delle cellule T

dovuta agli ICI dovrebbe ridurre la riattivazione del virus varicella zoster (VZV). Dati clinici limitati, tuttavia, non consentono di escludere il rischio di HZ.

Un potenziale fattore di rischio per HZ durante l'immunoterapia può essere l'uso di steroidi ad alte dosi per la gestione di eventi avversi immuno-correlati, poiché il desametasone ha un ben noto ruolo soppressivo diretto sulla funzione delle cellule T. D'altra parte, gli ICI potrebbero indurre una risposta infiammatoria dell'ospite esagerata sull'immunità dell'ospite, simile alla sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria, e quindi possono causare la riattivazione di infezioni croniche come il VZV.

Radioterapia (RT)

HZ si verificava tipicamente entro i primi 2 anni dopo il completamento della RT. I pazienti con cancro che ricevono RT mostrano un rischio significativamente più elevato di HZ.

L'approvazione di RZV ha cambiato le prospettive preventive nei soggetti immunocompromessi.

Alla luce dell'aumento del rischio di riattivazione e delle gravi complicanze da HZ si sostiene che i sistemi sanitari di tutto il mondo includano questo vaccino nel sistema di rimborso terapeutico per i pazienti con cancro.

In assenza di dati disponibili sull'immunogenicità del vaccino per diversi tipi di cancro e terapia, la raccomandazione per la vaccinazione HZ dovrebbe essere data in base alle condizioni generali del paziente, all'aspettativa di vita, all'età e alle potenziali linee multiple di trattamento oncologico.

Questa importanza deriva dal fatto che contrarre tali malattie da parte del paziente oncologico è senz'altro responsabile di un ritardo diagnostico e soprattutto terapeutico. Il paziente oncologico è per definizione "fragile" anche perché immunocompromesso, potendo sviluppare malattie infettive in forme più severe e con sequele più temibili.

SARS CoV2 nei pazienti oncologici

Il 15% dei pazienti oncologici che hanno avuto una infezione da SARS CoV2 sviluppano *long-covid*, condizione che può influire negativamente sulle terapie. L'analisi, effettuata su un campione di oltre 1500 pazienti oncologici guariti da Covid-19, ha mostrato che, tra quelli che hanno sofferto di *long-covid*, le manifestazioni più frequenti sono state difficoltà respiratorie (49,6%) e spossatezza generalizzata (41%).

Secondo gli ultimi dati AIOM presentati in giugno la pandemia ha causato una riduzione del 18% degli interventi chirurgici rispetto al 2019 e del 13% nelle terapie erogate. Inoltre, una recente indagine dell'Osservatorio Nazionale Screening ha certificato che nel 2020 sono stati 4 milioni gli inviti in meno relativi agli screening oncologici e 2,5 milioni i mancati esami effettuati. Ciò si è tradotto in un ritardo di 5 mesi nell'effettuazione degli screening e a diagnosi sempre più tardive.

Il virus influenzale nei pazienti oncologici

Si stima che in Italia si ammalino mediamente ogni anno di influenza circa 5-6 milioni di individui. Clinicamente, nei soggetti giovani senza patologie concomitanti la malattia ha un decorso generalmente benigno, caratterizzato da un breve periodo di incubazione dopo il contatto con il virus, una sintomatologia prevalentemente a carico del tratto respiratorio superiore e un interessamento generale con febbre, mialgie, artralgie, spossatezza, che durano generalmente 3-4 giorni e con una risoluzione senza esiti nell'arco di circa 7 giorni. Esistono però situazioni in cui l'andamento clinico della malattia può essere molto grave, in particolare negli anziani e in tutte le persone affette da patologie, quale i tumori, che espongono al rischio di complicanze anche mortali, come la polmonite, spesso aggravata dalla sovrapposizione di infezioni batteriche delle vie respiratorie, in particolare da pneumococco. Sono questi i motivi che inducono, ad ogni inizio della cosiddetta "stagione influenzale", a consigliare la vaccinazione antinfluenzale ai pazienti oncologici (per i quali è disponibile sempre anche quella anti pneumococcica che non deve essere ripetuta ogni anno), familiari, caregivers o chiunque viva a stretto contatto con il paziente oncologico e al personale sanitario, in linea con le indicazioni del Ministero della Salute e le raccomandazioni AIOM pubblicate per la prima volta nel 2014 e aggiornate nel 2018.

Inoltre, l'infezione da COVID-19 e da virus influenzali sono malattie difficili da distinguere attraverso la sola clinica perché presentano sintomi sovrapponibili. Vaccinarsi significa ridurre il rischio di complicanze legate all'influenza stessa (polmoniti batteriche, per cui si raccomanda la vaccinazione anti-pneumococcica per i soggetti più fragili, in particolare con neoplasie polmonari e/o con peggioramento delle patologie pregresse o in corso, respiratorie e cardiovascolari), ma anche offrire una protezione in più per chi dovesse contrarre il coronavirus, in quanto un soggetto già debilitato dall'influenza potrebbe avere conseguenze più serie se dovesse contrarre simultaneamente o successivamente COVID-19. La co-infezione di SARS-CoV-2 e virus influenzale è stata comune durante l'epidemia iniziale di COVID-19 a Wuhan, in Cina e i pazienti che hanno presentato la co-infezione hanno avuto un decorso più grave. Alcuni studi hanno dimostrato come la vaccinazione antinfluenzale impatti sulla riduzione della mortalità da COVID-

19 soprattutto nei pazienti più fragili, ed in ogni caso riduca anche nei più giovani la gravità della malattia.

In Italia, si è osservato nei luoghi con tassi di vaccinazione per l'influenza più elevati, meno decessi per COVID-19. È inoltre di recente stata comprovata l'efficacia clinica della vaccinazione nella riduzione delle complicanze derivate dalla sindrome influenzale nei pazienti oncologici che ricevono immunoterapia, un'altra popolazione potenzialmente colpita da conseguenze gravi delle infezioni da SARS-CoV-2.

Vaccinazione antiemofilo b (antiHib)

Può essere presa in considerazione (consulenza infettivologica) negli adulti non vaccinati a maggior rischio di contrarre questa infezione:

- Splenectomizzati
- Pazienti HIV
- Paziente trattati con chemioterapia o sottoposti a trapianto di cellule staminali
- Immunocompromessi

Utile considerare anche la possibilità di raccomandare ai pazienti oncologici la vaccinazione per Haemophilus Influenzae, in particolar modo nei pazienti affetti da neoplasia polmonare. La gran parte dei pazienti affetti da neoplasia polmonare presenta anche una broncopneumopatia cronica ostruttiva, causata spesso dal fumo di sigaretta, ed è quindi più suscettibile alle infezioni polmonari. Inoltre è frequente il trattamento oncologico con inibitori dei checkpoint immunitari che presentano fra i loro effetti collaterali, la polmonite interstiziale.

Quando somministrare i vaccini?

Prima di iniziare la terapia antitumorale: la condizione ottimale consiste nella somministrazione dei vaccini prima dell'inizio della terapia antitumorale, per cui è indicato che, al momento della presa in carico, l'Oncologo effettui la valutazione dello stato vaccinale del paziente oncologico.

Paziente oncologico in trattamento attivo: è necessario, in tal caso, rispettare una specifica tempistica rispetto all'iter terapeutico pianificato, come indicato nella tabella 5

Tabella 5

Vaccinazione	Quando
Anti SARS Co V2	A distanza di 72 h dal trattamento oncologico
Anti Influenzale	All'inizio della stagione influenzale, indipendentemente dalla somministrazione della terapia oncologica.
Anti Herpes Zoster	<p>Il vaccino RZV (prima dose) può essere somministrato prima dell'inizio della terapia antitumorale, preferibilmente 2-3 settimane prima.</p> <p>Se questo non risultasse possibile, il vaccino RZV può essere somministrato indipendentemente dal momento della somministrazione delle terapie antitumorali.</p>
Anti Pneumococco	<p>Una dose di vaccino pneumococcico coniugato (PCV), seguita, dopo 2 mesi, da una dose di vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV).</p> <p>viene somministrata una sola volta nella vita</p> <p>Può essere offerta contemporaneamente alla vaccinazione antinfluenzale.</p>
Anti Haemophilus Influenzae	

Paziente in follow up: il paziente che ha terminato la terapia oncologica, viene riaffidato al curante per la prosecuzione del percorso vaccinale

È fortemente raccomandata analoga copertura vaccinale anche per il **Personale Sanitario** a contatto con i pazienti oncologici, per i **familiari ed i caregiver**.

Proposta

Le attuali schede di dimissione ospedaliera vengono compilate e validate in rete così da poter essere allegate e consultate nel fascicolo sanitario di ogni paziente. Sarebbe auspicabile poter inserire tra i vari campi di compilazione obbligatoria (es. diagnosi definitiva, iter diagnostico, terapia, ecc.) dei campi relativi alla storia vaccinale riferita dal paziente ed alle indicazioni vaccinali prescritte in dimissione.

Organizzazione del servizio vaccinale

La creazione di percorsi vaccinali ad hoc è una necessità per i soggetti fragili/immunodepressi, dove la Sanità Pubblica territoriale mantenga la governance complessiva delle vaccinazioni erogate ma possano avvalersi del supporto organizzativo ed operativo di altri attori prioritari come gli Specialisti, al fine di favorire l'adesione vaccinale.

Per i pazienti affetti da immunodepressione primitiva o secondaria con malattie oncologiche o onco-ematologiche, bisogna favorire la vaccinazione direttamente presso i luoghi di cura (ospedali, cliniche, ecc.) dove questi pazienti vengono seguiti. A tale scopo, il modello organizzativo utilizzato per le campagne vaccinali contro COVID-19 (ambulatori vaccinali intraospedalieri) rappresenta il modello più idoneo per far fronte alla vaccinazione di questi soggetti in quanto garantisce accesso facilitato, rapido e diretto alla vaccinazione, multidisciplinarietà e rapporto fiduciario tra pazienti e specialisti che li hanno in cura (minore rischio di esitazione vaccinale (vaccine hesitancy) e dispersione. Si ricorda peraltro che la vaccinazione di questi soggetti può essere spesso non differibile in quanto strettamente legata all' immunodepressione, pertanto richiede un livello di gestione che riduca il più possibile tempi di attesa ed esecuzione dell'atto vaccinale presso strutture diverse rispetto a quelle di riferimento del paziente

L'offerta del servizio vaccinale ai pazienti oncologici può realizzarsi secondo le modalità di seguito rappresentate, in funzione delle diverse esigenze organizzative delle singole Strutture Sanitarie:

1. **presso il Centro vaccinale del Distretto Sanitario di relativa competenza:** lo specialista oncologo affida al paziente una lettera di accompagnamento indirizzata al Referente del Centro vaccinale, in cui viene data indicazione dell'intervallo temporale consigliato per la somministrazione del vaccino, rispetto ai tempi della terapia antitumorale. I pazienti presi in carico da un Gruppo Oncologico Multidisciplinare di uno specifico PDTA possono essere affidati direttamente al Distretto Sanitario di competenza con indicazione alla/e vaccinazione/i, mediante la piattaforma della Rete Oncologica Campana (R.O.C.);

2. **nella Struttura Ospedaliera che prende in carico il paziente**, secondo le modalità organizzative individuate dalla stessa Struttura Ospedaliera:

- Presso i reparti di oncologia, mediante un ambulatorio dedicato

La vaccinazione in reparto ha molteplici sfaccettature positive: garantirebbe una maggior adesione alla vaccinazione, una maggiore serenità e sicurezza infusa ai pazienti, una semplificazione della gestione e della tempistica vaccinale, una maggiore fidelizzazione del paziente stesso e un puntuale monitoraggio dell'avvenuta vaccinazione.

- Presso il Centro vaccinale intraospedaliero

La possibilità di avere o realizzare un CV intraospedaliero permette di attuare dei percorsi strutturati, in condivisione con tutti gli specialisti e in particolare modo con gli oncologi.

Gli obiettivi di un centro vaccinale intraospedaliero sono:

- Assicurare la chiamata attiva dei pazienti target, mediante liste nominative fornite dagli oncologi, per poter contattare i pazienti telefonicamente;

- fare un counselling dedicato per fornire tutte le informazioni necessarie

- fissare un appuntamento presso il centro vaccinale, andando incontro ai bisogni dei pazienti dando un'ampia disponibilità temporale;

- protocolli d'intesa tra Azienda/Presidio Ospedaliero e Azienda Sanitaria Locale.

3. **in altra Struttura Ospedaliera sede di Centro vaccinale**, previa stipula di apposito Atto di Convenzione da parte dell'Azienda Ospedaliera che ha in carico il paziente. Il paziente viene inviato dallo specialista oncologo con una lettera di accompagnamento nella quale viene data indicazione dell'intervallo temporale consigliato per la somministrazione del vaccino, rispetto ai tempi della terapia antitumorale.

Ad oggi, in Campania esistono dei centri vaccinali intra ospedalieri che prevedono percorsi diversificati, per esempio:

- Ambulatorio vaccinale in cui il referente si coordina con i dipartimenti e reparti per reperire le liste dei pazienti da poter invitare alla vaccinazione; inoltre richiede le liste dei pazienti afferenti agli ambulatori tramite una collaborazione con il centro CUP.

- Ambulatorio vaccinale itinerante, in cui il personale dedicato somministra le vaccinazioni direttamente presso il reparto durante il periodo di degenza del paziente, o presso gli ambulatori specialistici, durante le visite ambulatoriali, previo coordinamento con lo specialista di riferimento.

Al fine di poter realizzare quanto auspicato e descritto, si ritiene indispensabile provvedere il prima possibile al superamento di alcune barriere che ad oggi ostacolano i percorsi menzionati:

- a) Approvvigionamento dei vaccini da parte degli Enti Ospedalieri/Ambulatori Specialistici tramite l'utilizzo dei file F o tramite convenzioni ASL-ospedale
- b) Operatività ed accesso al portale Sinfonia
- c) Sensibilizzazione delle Direzioni Sanitarie degli Enti ospedalieri/IRCCS/Enti assistenziali al problema delle vaccinazioni di questi soggetti affinché dispongano all'interno dei loro Enti le misure organizzative necessarie per far fronte a questa esigenza e collaborino con i Dipartimenti per rimuovere eventuali barriere

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	V. Montesarchio, A. Bianco, A. Grimaldi, D. Serpico, D. De Falco, F. Riccardi, F. Ciardiello, F. De Caro, M R Granata, M. D'Abbraccio, M. Orditura, M. Fasano, M. Fasano, P Federico, R. Formato, S. D'Auria, S. De Placido, V. Esposito, V. Ricci
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli Cesare Gridelli, A.O. Moscati Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Sabino De Placido, Federico II Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Mario Fusco, ASL Napoli 3 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Stefano Pepe, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Elena Fossi, ASL Benevento
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)