

## **SUGGERIMENTI PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI NEL BAMBINO SOTTOPOSTO A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO**

**Avvertenza.** Il presente documento consta di 3 parti riguardanti

1. la profilassi delle infezioni batteriche e micotiche nel bambino trapiantato di midollo
2. il problema delle vaccinazioni e della profilassi passiva delle infezioni nel bambino trapiantato di midollo e delle vaccinazioni nei contatti
3. una rassegna sulle possibilità di prevenzione delle infezioni nei soggetti ipo-asplenic, situazione che almeno funzionalmente può essere presente nel bambino trapiantato di midollo.

Ciascuna parte del documento è stata sulla base dei protocolli attualmente in vigore nei diversi centri e rivisitata in base ai dati disponibili dalla letteratura a cui si è cercato di uniformarsi. Il documento non è ovviamente vincolante, ma rappresenta una raccolta di suggerimenti. Ciascun centro potrà quindi utilizzarlo o modificarlo in base alla propria realtà locale.

Il presente documento rappresenta la sintesi di un lungo lavoro operato da diversi colleghi che, a partire da una bozza iniziale hanno contribuito con suggerimenti e modifiche al raggiungimento della versione definitiva. Il nome di chi ha collaborato alla stesura delle diverse sezioni è riportato all'inizio di esse. Le diverse parti sono state redatte con l'aiuto di Colleghi di centri diversi, che sono stati indicati all'inizio di ogni sezione.

**Elio Castagnola**

**per il Comitato Scientifico di Disciplina – Infezioni – dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica**

## **SUGGERIMENTI PER LA PROFILASSI DELLE INFEZIONI BATTERICHE E MICOTICHE IN BAMBINI SOTTOPOSTI A TMO**

A cura di:

E.Castagnola, C.Viscoli – Genova

M.Giacchino, E.Vassallo – Torino

S.Livadiotti, I.Rana, M.Caniglia – Roma

F.Tucci, L.Faulkner – Firenze

M.Rossi – Monza

S.Cesaro – Padova

G.Zanazzo - Trieste

### **1. VALUTAZIONE PRE-TRAPIANTO**

#### **1.1 Anamnesi accurata per storia infettivologica precedente:**

- comuni malattie dell'infanzia

- TBC: anamnesi di positività in tradermoreazione PPD; l'esecuzione dell'intradermo pre-trapianto non è sconsigliata, ma deve essere comunque tenuta presente la possibilità di falsi negativi dovuti all'immunosoppressione secondaria alla chemioterapia

- vaccinazioni eseguite

- infezioni correlate alla chemioterapia (infezioni CVC, episodi febbrili e patogeni isolati, infezioni microbiologicamente e clinicamente documentate, infezioni fungine)

- valutare l'opportunità di eseguire TC torace ed eventualmente seni paranasali

21/5/02 15:32

Formattati: Elenchi puntati e numerati

21/5/02 15:33

Formattati: Elenchi puntati e numerati

#### **1.2 Esame clinico per la ricerca di eventuali foci infettivi (ascessi o fistole perianali, ragadi, paterecci, carie dentarie; lesioni a livello del catetere centrale).**

#### **1.3 RX panoramica dentaria. Valutare la necessità di interventi di bonifica dentaria**

#### **1.4 Ricerca di anticorpi anti Toxoplasma, tenendo presente il pattern sierologico dell'esordio**

#### **1.5 Colture: al momento attuale il rapporto tra costo ed efficacia relativo all'esecuzione di colture di sorveglianza seriate in tutti i pazienti non è dimostrato essere favorevole con possibile eccezione**

- diffusione epidemica di un particolare agente patogeno nell'ambito di un reparto
- coltivare qualsiasi sito sospetto al momento della visita pre-trapianto

Alcuni autori segnalano anche l'utilità delle colture di sorveglianza per *Candida* per impostare terapie o profilassi antifungine,. Altri ritengono l'utilità di colture di sorveglianza "mirate" alla ricerca di colonizzazione da *S.aureus*, *Pseudomonas*, *Candida* e *Aspergillus*.

## 2. FATTORI AMBIENTALI E NORME DI COMPORTAMENTO PER I PAZIENTI

(vedi anche raccomandazioni specifiche per le infezioni micotiche).

- 2.1. Lavaggio delle mani. Il lavaggio delle mani rappresenta al momento la forma di profilassi più efficace per ridurre le infezioni batteriche e micotiche, si raccomanda perciò *il più scrupoloso lavaggio delle mani da parte delle persone che prestano assistenza ai pazienti*, con l'utilizzo di disinfettanti (es. Clorexidina, ecc.).
- 2.2. Camere di degenza. I pazienti sottoposti a **trapianto di midollo allogenico o autologo purificato** dovrebbero essere ricoverati in camere singole, provviste di aria condizionata con frequenza di scambi d'aria  $\geq 12$ /ora e a pressione positiva (gradiente interno-esterno  $> 2.5$  Pa), con impianti provvisti di filtri HEPA, con camere, finestre sigillate e apparecchiature elettroniche spolverate correttamente (disinfezione a umido utilizzando possibilmente panni monouso). Il ruolo ulteriore della presenza di flusso laminare non è chiaramente stabilito. In caso di utilizzo di filtri HEPA portatili questi devono essere piazzati il più possibile al centro delle camere per facilitare il corretto ricambio dell'aria. Recentemente è stata segnalata la possibilità di acquisire spore fungine mediante "l'aerosol" delle docce, pertanto attenzione dovrà essere posta anche a questi dispositivi. Particolare attenzione deve essere posta a tutti i punti di erogazione di acqua, mediante l'eventuale utilizzo di dispositivi o altre metodiche (iperclorazione, shock termico) per la prevenzione dell'infezione da Legionella. Si rammenta, inoltre, che l'umidità dei lavandini favorisce la crescita di bacilli Gram-negativi quali ad esempio *Pseudomonas non-aeruginosa* o bacilli del gruppo KES. Pertanto *estrema attenzione dovrà essere posta nell'asciugare lavandini, docce e vasche da bagno*. L'arredamento delle camere dovrebbe essere di facile pulizia. La pulizia delle camere dovrebbe essere effettuata 1 volta/die, le superfici piane dovrebbero essere pulite con panni e spolverini inumiditi con sostanze detergenti e disinfettanti; la pulizia dovrebbe essere estesa periodicamente anche alle pareti, rivestite per tale scopo, se possibile, da vernici antibatteriche e non traspiranti o meglio da materiale plastico o PVC. I pazienti dovrebbero evitare aree in cui si eseguono aspirazioni (porte chiuse quando si esegue aspirazione del corridoio centrale), anche se è per lo più raccomandato di non usare aspirapolveri in Centri Trapianto. Per i soggetti sottoposti a **trapianto di cellule staminali autologhe** l'isolamento in camere filtrate non è strettamente necessario, ma raccomandabile.

2.3. Cibi. Per la preparazione dei cibi si raccomanda sempre accurato lavaggio delle mani, degli utensili e delle superfici di lavoro. I cibi devono essere cotti e se non destinati a rapido consumo devono essere suddivisi in piccole aliquote per un più rapido raffreddamento. La refrigerazione deve avvenire entro 2 ore dalla cottura, eliminando i cibi rimasti fuori dal frigorifero per un tempo superiore. I cibi refrigerati devono essere riscaldati ad elevate temperature. Per i soggetti Toxoplasma-negativi si consiglia di congelare le carni per almeno 24-48 ore prima di consumarle. Si scoraggia il consumo di cibi (verdure comprese) crudi. Evitare il consumo di uova crude o poco cotte (ad es. alla coque, solo sode e dopo lunga bollitura) e latte non pastorizzato. La frutta deve essere lavata e sbucciata. Evitare dolci e gelati di fabbricazione artigianale (accettabile una preparazione domestica estemporanea, purché eseguita secondo le precedenti raccomandazioni). Si consiglia di bere bevande provenienti da confezioni sigillate, evitando se possibile di bere l'acqua del rubinetto. Si possono consumare bevande gassate e non, prodotte dal commercio in confezioni monouso, succhi di frutta in confezioni che non devono essere refrigerate fino all'apertura (pack). Si consiglia inoltre di evitare il ghiaccio, prodotto con acqua potabile. Queste precauzioni dovrebbero essere mantenute per un periodo di almeno 3 mesi dopo TMO autologo e fino alla sospensione degli immunosoppressori nel TMO allogenico

2.4. Lavori edili. *Per quanto possibile pazienti, visitatori e personale in assistenza dovrebbero evitare aree in cui siano in corso lavori edili.* In presenza di demolizioni o lavori all'aperto, l'aria in ingresso dovrebbe essere chiusa ermeticamente, se possibile, altrimenti si consiglia di controllare frequentemente i filtri. In caso siano presenti controsoffitti queste zone dovrebbero essere pulite ed aspirate regolarmente per evitare la proliferazione di spore fungine. L'ospedale dovrebbe inoltre prevedere la costruzione di barriere sigillate non traspiranti tra le aree di degenza e le zone dei lavori, possibilmente impermeabili agli aspergilli. Se non è possibile creare barriere efficaci i pazienti dovrebbero essere spostati e riportati nell'area solo al termine dei lavori e dopo adeguata pulizia. Anche il traffico pedonale all'interno dell'ospedale dovrebbe essere indirizzato in modo da evitare le aree di lavori al fine anche di ridurre la continua apertura e chiusura di porte che può causare ingresso di polvere nelle aree riservate ai pazienti. Se possibile si dovrebbero dedicare ai lavori aree, corridoi, uscite e ascensori in cui i pazienti o i visitatori o il personale in assistenza non dovrebbero transitare. Il personale addetto ai lavori edili dovrebbe evitare tutte le altre aree quando in abiti da lavoro. Qualora i pazienti debbano per forza attraversare aree con lavori edili dovrebbero indossare maschere filtranti (tipo per TBC polmonare aperta) che sono in grado di bloccare le spore di Aspergillus. Qualora fosse necessario riparare infiltrazioni d'acqua nei centri trapianti (ad esempio da lavandino rotto) è necessario eseguire questi lavori con la massima urgenza e comunque entro 72

ore dalla segnalazione per evitare la proliferazione di muffe nell'umidità. Qualora le riparazioni fossero ritardate si deve presumere che il materiale edilizio contenga miceti e quindi lo si deve trattare di conseguenza. Le aree di nuova costruzione o in cui sono stati fatti lavori di rinnovamento dovrebbero essere accuratamente pulite e disinfettate prima dell'ingresso dei pazienti. Si raccomanda anche l'aspirazione dei controsoffitti e di controllare la pressione nelle camere, la direzione dei flussi d'aria e l'efficienza dei filtri prima dell'ammissione dei pazienti. *I pazienti dovrebbero essere istruiti a evitare le aree con lavori edilizi anche quando sono a domicilio e gli ambienti con fumatori.*

- 2.5. Piante, giocattoli. Al momento non esistono studi che dimostrino in maniera definitiva che la presenza di *piante* aumenti il rischio di infezioni specie micotiche. Tuttavia, da parte di numerosi Autori si raccomanda di non tenere piante all'interno delle Unità di Trapianto. I giochi o i passatempi permessi all'interno dell'Unità Trapianto dovrebbero essere tutti in materiale lavabile e facilmente disinfettabili. Il materiale tipo creta, Pongo®, Das®, Didò®, etc. non dovrebbero essere permessi a causa di possibili infezioni funginee. Per quanto riguarda le aree di gioco, queste dovrebbero essere pulite e disinfettate circa 1 volta/settimana e al bisogno. In queste aree dovrebbero essere ammessi solo giochi e video di facile pulizia e disinfezione.—I giocattoli di pezza e gomma morbida, peluche e abiti dovrebbero essere in materiale facilmente lavabili e lavati ad alta temperatura in acqua almeno 2 volte alla settimana o a secco circa 1 volta/settimana e al bisogno. I giocattoli in plastica dura dovrebbero essere lavati giornalmente in lavastoviglie o in lavatrice ad alte temperature oppure in acqua e sapone, immersi in una soluzione disinfettante per 90 minuti circa, risciacquati e lasciati asciugare all'aria. Si raccomanda di non far scambiare tra loro giocattoli che siano messi in bocca dai bambini più piccoli. Si raccomanda di non utilizzare giochi che possano contenere acqua. Gli apparecchi per terapia fisica (ciclette) dovrebbero anch'essi essere puliti e disinfettati. Potranno essere introdotti all'interno dell'Unità Trapianto videocassette, CD Rom, Computer portatili, lettori CD, audiocassette, walkman e varie consolle di gioco purchè disinfettabili. Le riviste, i giornalini o libri dovrebbero essere introdotti all'interno dell'Unità Trapianto purchè siano avvolti dal cellophane dal commercio. Sarebbe opportuno non introdurre all'interno del Centro Trapianti testi scolastici o quaderni già utilizzati, all'occorrenza possono entrare fotocopie di tali libri inserite all'interno di buste trasparenti di plastica disinfettabili.
- 2.6. Personale in assistenza. Dovrebbe essere vaccinato contro le infezioni più comuni e i soggetti con infezioni a trasmissione aerea in atto dovrebbero essere allontanati dall'assistenza.
- 2.7. Alla dimissione dal Centro Trapianti durante i controlli ambulatoriali, in occasione di eventuali ricoveri in Reparto di Degenza e a domicilio, è utile seguire le seguenti norme:

- 2.7.1** Visitatori. Il numero di visitatori ammessi dovrebbe essere ristretto in modo tale che il personale in assistenza possa compiere i dovuti controlli circa la presenza di infezioni a carico delle vie respiratorie e possa svolgere una adeguata istruzione circa la necessità di lavare le mani e gli altri presidi di barriera. Potrebbe essere utile la dotazione di opuscoli o volantini da distribuire ai visitatori per evitare che questi possano "portare" infezioni all'interno dell'unità di degenza. Non dovrebbero esistere restrizioni per le visite legate all'età, ma si raccomanda di non far entrare o di non far venire a contatto con i pazienti soggetti che: 1) presentano segni di infezione a carico delle alte vie respiratorie, sindrome influenzale, 2) abbiano avuto recentemente esposizione a malattia infettive, 3) abbiano un herpes zoster anche in una zona coperta da vestiti 4) abbiano presentato un esantema varicelliforme o siano stati sottoposti a vaccinazione anti varicella nelle 6 settimane precedenti 5) abbiano ricevuto vaccinazione antipolio con virus attenuato nelle 3-6 settimane precedenti.
- 2.7.2** Animali domestici. I pazienti trapiantati sono a rischio per infezioni trasmesse da animali domestici. Si consiglia comunque di mantenere gli animali in buona salute (controlli veterinari frequenti) e di evitare contatti con animali malati. E' sempre raccomandato l'accurato lavaggio delle mani dopo contatto del paziente con animali e in caso di contatto con gabbie, vasche per pesci o escrementi di animali per pulizia si consiglia l'uso di guanti. Si consiglia inoltre di evitare le aree con stormi di uccelli e loro escrementi.
- 2.7.3** Viaggi. I viaggi non indispensabili in luoghi esotici e che richiedano particolari vaccinazioni (ad esempio febbre gialla) dovrebbero essere caldamente sconsigliati. In ogni caso questi viaggi dovrebbero essere effettuati dopo la sospensione delle terapie immunosoppressive e in genere 6-12 mesi dal trapianto o dallo spegnimento di una GvHD negli allogenici e 3-6 mesi dal trapianto nei TMO autologhi. In ogni caso raccomandare tutte le precauzioni per i viaggiatori (cibo, ghiaccio, ecc) e di evitare di bagnarsi (anche solo i piedi) in laghi o stagni.

### 3. ROFILASSI PRIMARIA

#### 3.1. **Profilassi delle infezioni batteriche nel periodo pre attecchimento (giorno 0-30 e fino a +100)**

- 3.1.1. lavaggio accurato delle mani ogni volta che si avvicinano al paziente. (personale in assistenza e visitatori)

3.1.2. [profilassi farmacologica](#), [riduce sicuramente il numero di infezioni documentate](#), ma [non è noto se riduca anche l'incidenza di febbre nei pazienti trapiantati](#). In linea di principio non si raccomanda nessuna profilassi. E' per altro possibile che alcuni centri decidano di effettuare ugualmente una [profilassi antibatterica](#) per ragioni legate all'epidemiologia locale. [In tal caso si raccomanda di scegliere i farmaci in base ai pattern di resistenza locali](#). Si rammenta per altro che [la somministrazione di profilassi ha come rischio successivo quello di comparsa di resistenze](#). Nei centri in cui vi sia una elevata incidenza di sepsi da streptococchi viridanti (specie se con ARDS) o in pazienti che abbiano già presentato questa complicanza, può essere indicata la profilassi con amoxicillina-clavulanico 50 mg/kg/die in 2 dosi o penicillina 100.000 UI/kg (dose max 3.000.000 UI/die) in 3 dosi x os o ev

3.1.3. **norme comportamentali:** qualora si evidenziasse un aumento delle infezioni da Pseudomonas non-aeruginosa, altri bacilli Gram-negativi "non fermentanti" o del gruppo KES in soggetti neutropenici, dovranno essere considerati fattori ambientali, quali ad esempio l'umidità intorno ai lavandini o negli apparati medicali

3.1.4. **Uso di immunoglobuline e.v.** La somministrazione di immunoglobuline e.v. è indicata unicamente in caso di ipogammaglobulinemia, con valori di IgG<400-500 mg/dl (comunque in base all'età del paziente), per cui è necessario uno stretto **monitoraggio dei livelli ematici**. Si fa presente che i soggetti che abbiano ricevuto trattamento con **rituximab** (anche una sola dose) possono presentare ipogammaglobulinemia grave e pertanto devono essere sottoposti a terapia sostitutiva per tutto il tempo necessario.

Divisione Malattie Infettive 20/5/02 10:25  
Eliminato:

3.1.5. **Norme comportamentali:** qualora si evidenziasse un aumento delle infezioni da Pseudomonas non-aeruginosa, altri bacilli Gram-negativi "non fermentanti" o del gruppo KES in soggetti neutropenici, dovranno essere considerati fattori ambientali, quali ad esempio l'umidità intorno ai lavandini o negli apparati medicali

3.2. **Profilassi delle infezioni batteriche nei periodi successivi (dopo giorno +100)**

OIRM 8/5/02 11:00  
Eliminato: .

3.2.1. [lavaggio accurato delle mani ogni volta che si deve toccare il paziente](#), [\(personale in assistenza e visitatori\)](#)

3.2.2. **profilassi farmacologia**, [non esiste al momento alcuna indicazione univoca ad effettuarla nel periodo post trapianto \(dopo attecchimento\)](#), [alcuni autori la raccomandano per le infezioni da batteri capsulati \(S.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis\) in pazienti con GvHD cronica o splenectomia funzionale \(presenza di schistociti allo striscio del sangue periferico\) anche in assenza di GvHD](#). Qualora si decidesse di effettuare questa profilassi, si [raccomanda di scegliere farmaci](#) attivi

contro questi patogeni e in rapporto ai pattern di resistenza locali. I dati al momento disponibili circa la profilassi a lungo termine delle infezioni da patogeni capsulati (in particolare da S.pneumoniae) sono principalmente riferiti a soggetti con splenectomia da anemia falciforme. In questi pazienti è consigliata la penicillina V alla dose di 125 mg 2 volte/die fino ai 3-5 anni di età e 250 mg 2 volte/die nelle età successive oppure la penicillina G benzatina alla dose di 600.000 U i.m. nei soggetti di peso < 27 kg oppure 1.200.000 U i.m nei soggetti di peso > 27/kg, ogni 3-4 settimane (in assenza di piastrinopenia). Questa profilassi dovrebbe essere effettuata per un periodo di variabile tra 1 e 3 anni, o più a lungo (anche indefinitamente) **se permane il rischio di infezione**. In questi casi, tuttavia, appare essere fattore cruciale la compliance con la profilassi.

3.2.3. Poiché in questa fase le infezioni batteriche possono essere dovute sia a germi capsulati (pneumococchi), sia ad altri Gram-positivi (spesso CVC-correlate), sia a Gram-negativi, è probabilmente preferibile stabilire un **protocollo di terapia empirica della febbre e/o sospetta infezione nel periodo post trapianto (ad esempio con piperacillina-tazobactam**, se non vi è sospetto di infezione CVC-correlata o ceftazidime+vancomicina in caso di sospetta infezione CVC-correlata)), piuttosto che proseguire con profilassi il cui rischio, al solito, è quello dello sviluppo di resistenza. Si sottolinea, per altro, che il cotrimossazolo a bassa dose somministrato per la profilassi della PcP può essere attivo anche su ceppi di S.pneumoniae. Infine deve essere consigliato di evitare contatti con soggetti affetti da infezione da patogeni capsulati, sia per i pazienti (ovviamente), sia per i contatti familiari. I contatti familiari di pazienti trapiantati che siano esposti ad un altro soggetto con malattia da Hib dovrebbero essere sottoposti a profilassi con rifampicina alla dose di 10 mg/kg (massimo 600 mg) ogni 12 ore per un totale di 4 dosi (5 mg/kg per i soggetti di età <1 mese) specie in presenza in famiglia di bambini di età < 4 anni e non completamente vaccinati per Hib. In generale si raccomanda la vaccinazione dei bambini più piccoli conviventi con pazienti trapiantati nei confronti di Hib e S.pneumoniae

### 3.3. **Profilassi delle infezioni CVC correlate.**

Fondamentale una corretta esecuzione delle manovre di gestione del catetere e un'attenta e accurata istruzione del personale non sanitario che effettua queste manovre. Per questi ultimi sarebbe opportuno eseguire periodicamente dei "ripassi" delle manovre di manutenzione sotto la supervisione del personale sanitario. Sarebbe opportuno consegnare al personale non sanitario che effettua manovre di manutenzione dei cateteri venosi opuscoli mirati al tipo di catetere in uso sul singolo paziente. Qualora si



evidenziasse un aumento delle infezioni da Gram-negativi, quali Pseudomonas non-aeruginosa, altri bacilli Gram-negativi “non fermentanti” o del gruppo KES nelle sepsi CVC-correlate, dovranno essere considerati fattori ambientali, quali ad esempio l’umidità intorno ai lavandini o le modalità di conservazione delle soluzioni per eseguire le procedure di manutenzione dei cateteri.

### 3.4. **Profilassi della malattia da P.carinii.**

Deve essere eseguita almeno 2 settimane prima del trapianto (idealmente fino al giorno -2) e ripresa non appena la conta assoluta dei globuli bianchi è superiore a 500/mmc in modo stabile (indicativamente 3 giorni consecutivi) (attecchimento avvenuto, il tempo è variabile per ogni tipo di trapianto, ma in generale si aggira intorno al giorno +15).

- cotrimossazolo 5 mg/kg/die di trimetoprim (massimo 360 mg/die) in 2 sottodosi giornaliere per 3 giorni consecutivi o a gg alterni /settimana oppure
- dapsone 2 mg/kg (massimo 100 mg) 3 giorni/settimana a giorni alterni, in soggetti di età <sup>3</sup> 1 anno oppure
- pentamidina aerosol 300 mg 1 volta/mese per mezzo di nebulizzatore, in soggetti di età <sup>3</sup> 5 anni.

OIRM 8/5/02 10:40  
Formattati: Elenchi puntati e numerati

sospendere questa profilassi 3 mesi dopo la sospensione di tutti gli immunosoppressori

(ciclosporina, cortisone) e/o in presenza di una conta di linfociti CD4+

- > 500/mmc se di età compresa tra 1 e 5 anni
- > 200/mmc per età  $\geq$  6 anni
- percentuale di linfociti CD4+ > 15% indipendentemente da età e conta assoluta
- conta linfocitaria assoluta > 1500/mmc stabili ad almeno 2 controlli ad 1 mese di distanza.

Divisione Malattie Infettive 20/5/02 10:31  
Eliminato: y  
OIRM 8/5/02 10:40  
Formattati: Elenchi puntati e numerati

### 3.5. **Profilassi della toxoplasmosi.**

Nei soggetti sieropositivi e/o con precedente corioretinite sottoposti ad allo-TMO con GvHD in corso, iniziare il trattamento con cotrimossazolo alla dose di 5 mg/kg/d di TMP in 2 somministrazioni 3 volte alla settimana ad attecchimento avvenuto, per tutta la durata della terapia immunosoppressiva. In caso di intolleranza al cotrimossazolo, clindamicina 20-30 mg/kg/d in 4 dosi associata a pirimetamina 1 mg/kg per os/die e leucovorin 5 mg per os/die per 3 giorni consecutivi. Per i soggetti negativi potrebbe essere raccomandata una profilassi “alimentare” come per le donne sieronegative in gravidanza (escludere carni crude o poco cotte se con previo

congelamento per 24 ore, evitare se possibile verdura cruda o quanto meno consumarla dopo accurato lavaggio, ecc.)

### 3.6. **Profilassi antifungina.**

L'efficacia di questa procedura è sicuramente controversa.

Per quanto riguarda i farmaci antimicotici i dati al momento disponibili dimostrano che:

#### **Fluconazolo:**

è in grado di ridurre l'incidenza di infezioni da Candida nel post trapianto e la sua somministrazione fino al giorno +75 ha migliorato la sopravvivenza di soggetti sottoposti a TMO allogenico MUD (rischio di selezionare ceppi resistenti per C Krusei e Glabrata o acquisite per C albicans )  
fluconazolo 5-10 mg/kg (massimo 400 mg) per os o e.v

#### **Itraconazolo:**

può (ma non sempre) essere attivo su candida resistenti al fluconazolo, è attivo su Aspergillus, ma non vi è dimostrazione che la sua somministrazione riduca l'incidenza di aspergillosi.

L'itraconazolo possiede inoltre alcuni svantaggi:

ha notevoli interazioni farmacologiche,

ha un assorbimento non ottimale, migliore per la soluzione orale (gusto molto cattivo) che deve essere assunta a stomaco vuoto e pertanto potrebbe non raggiungere livelli efficaci in soggetti con GvHD intestinale

la somministrazione e.v. non è agevole (e non è di facile reperimento)

La dose profilattica utilizzata è stata di 5 mg/kg di soluzione orale

Può risultare utile in situazioni particolari quali la profilassi secondaria/terapia successiva di una micosi nel post trapianto e forse nella profilassi di micosi invasiva in pazienti ad alto rischio post TMO (allo TMO MUD/MM con grave GvHD e terapia steroidea ad alte dosi)

#### **Anfotericina B**

l'anfotericina B a bassa dose (cosiddetta **ampho-light**) è stata utilizzata come profilassi delle infezioni micotiche in alcuni studi. Inoltre, l'anfotericina B soffre di "effetto inoculo" (minor attività in presenza di elevata carica infettante) per cui in situazioni di elevato rischio ambientale potrebbe non essere efficace. Pertanto, al momento non sembra raccomandabile per la prevenzione primaria delle micosi in trapiantati.

I preparati **lipo-veicolati** somministrati con frequenza settimanale dopo "carico" sono stati utilizzati su base empirica in soggetti allo-trapiantati MUD con GvHD cronica intestinale secondo lo schema

:

Divisione Malattie Infettive 20/5/02 10:32  
**Eliminato:**

anfotericina B liposomiale 3 mg/kg per 3 dosi consecutive, quindi 3 mg/kg 1 volta/settimana. Non sono comunque disponibili dati sulla reale efficacia di questo schema.

Si rammenta che tutti i farmaci fin qui segnalati potrebbero presentare importanti interazioni con altre terapie somministrate ai pazienti (c.f.r. allegato 1).

### 3.6.1. Profilassi farmacologica primaria

- Si raccomanda quanto segue:
- pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologhe: nessuna profilassi;
- pazienti sottoposti a trapianto di midollo autologo purificato: non vi sono dati disponibili, ma data la possibile lunga durata dell'aplasia pre attecchimento è possibile considerare una profilassi (Fluconazolo 6 mg/kg/die , max 400 mg/die- dal g -2 fino al raggiungimento di una conta assoluta dei neutrofilii stabilmente > 500/mm<sup>3</sup>, indicativamente per 3 giorni consecutivi )
- pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico da donatore consanguineo compatibile: nessuna profilassi oppure, se ritenuto assolutamente necessario fluconazolo fino ad attecchimento documentato
- pazienti sottoposti a **trapianto di midollo allogenico da donatore non consanguineo compatibile o da donatore non compatibile** (in ordine di preferenza):
- fluconazolo fino a +75 oppure
- anfotericina B a basse dosi (0.2 mg/kg/die) oppure
- anfotericina B lipo-veicolata ( dal g -2 1mg/kg/die in 2 ore sino ad attecchimento poi proseguire con itraconazolo 5 mg/kg/die con dose doppia nei primi 5 gg , fino g +90; (nei casi con GVHD intestinale anfotericina B lipo-veicolata 1 mg/kg/die )
- pazienti sottoposti a **trapianto di midollo allogenico con GvHD cronica** in terapia steroidea con prednisone o equivalenti a dosi ≥ 5 mg/kg: valutare itraconazolo oral-solution o anfotericina B lipo-veicolata su base settimanale.

OIRM 8/5/02 10:40

Formattati: Elenchi puntati e numerati

OIRM 8/5/02 10:40

Formattati: Elenchi puntati e numerati

### 3.6.2 Misure comportamentali e profilassi ambientale

#### **Infezioni da Candida:**

- La profilassi delle infezioni da *Candida* deve puntare sia a ridurre il rischio di trasmissione diretta attraverso cateteri venosi o liquidi per infusione, sia a prevenire la colonizzazione delle mucose e dell'intestino
- Lavaggio delle mani. Il lavaggio delle mani rappresenta al momento la forma di profilassi più efficace per ridurre le infezioni micotiche. Si raccomanda perciò il più scrupoloso lavaggio delle mani da parte delle persone che prestano assistenza ai pazienti.

- Gestione sterile del catetere venoso centrale e dei liquidi da infusione. Le infezioni da Candida rappresentano circa il 10% delle forme di sepsi correlata con la presenza di un catetere venoso centrale e la loro presenza è stata spesso associata alla somministrazione di soluzioni glucosate ipertoniche o contenenti lipidi.
- Uso appropriato della terapia antibatterica. L'uso della terapia antibiotica ad ampio spettro è stato sempre associato allo sviluppo, nel medio-lungo termine, di infezioni micotiche, specie da Candida, verosimilmente per modificazioni della flora microbica endogena che favorirebbero il proliferare di questo patogeno.

### ***Infezioni da Aspergillus.***

L'infezione da *Aspergillus* si trasmette per via aerea. Si presume che i pazienti vengano prima colonizzati e poi sviluppino l'infezione per il decadere delle difese immunitarie. Poiché le spore di *Aspergillus* sono presenti nell'aria normale, per prevenire la colonizzazione i pazienti dovrebbero soggiornare in ambienti protetti con aria filtrata attraverso filtri assoluti per tutta la durata del rischio, e cioè per alcuni mesi. Ciò è evidentemente impossibile.

Alla dimissione è utile mantenere sia a domicilio che in ospedale le norme di profilassi già precedentemente riportate sia per quel che riguarda i comportamenti individuali che l'ambiente ospedaliero. *Queste raccomandazioni (vedi soprattutto paragrafi 2.2 e 2.4) devono per altro essere intese come indicazioni di massima da applicare ove possibile e con buon senso.*

## **4. PROFILASSI SECONDARIA**

Tutti i pazienti che abbiano sviluppato una infezione da *P.carinii* o una micosi invasiva, dopo adeguato trattamento, dovranno essere sottoposti a profilassi secondaria finché perdura l'immunosoppressione. La scelta del farmaco dovrà basarsi sulla localizzazione dell'infezione, sul patogeno coinvolto (se disponibile) e sulle condizioni cliniche del paziente (possibilità di assumere farmaci per os).

Inoltre, tutti i soggetti con presenza di lesioni polmonari di possibile/probabile/certa natura micotica, prima del trapianto dovrebbero, se possibile, essere sottoposti ad intervento chirurgico per asportazione delle lesioni polmonari.

OIRM 8/5/02 10:40

Formattati: Elenchi puntati e numerati

Allegato 1 **Principali interazioni farmacologiche degli antifungini**

Antimicotico	Farmaco interagente	Effetto
Anfotericina B	Farmaci ad eliminazione renale Digitale  CSA, tacrolimus, aminoglicosidi, foscarnet, vancomicina, cidofovir Aminoglicosidi 5FC  Steroidi, diuretici Bloccanti neuromuscolari Antiblastici	Ridotta eliminazione, rischio tossicità Maggior tossicità da ipokaliemia Rischio aumento nefrotossicità  Perdita K <sup>+</sup> e Mg <sup>++</sup> Possibile tossicità da 5FU per ridotta eliminazione renale Perdita K <sup>+</sup> Maggior effetto neurologico Possibile aumento di nefrotossicità, broncospasmo, ipotensione
Flucitosina (5FC)	Farmaci nefrotossici  Ganciclovir	Possibile tossicità da 5FU per ridotta eliminazione renale Peggiora mielotossicità
Fluconazolo (le interazioni possono essere dose-dipendenti)	Triazolam, midazolam, alprazolam Idantoina Warfarin Rifampicina Astemizolo, terfenadina, cisapride Anfotericina B Tacrolimus, ciclosporina Cibo	Aumento livelli benzodiazepine Aumento livelli idantoina Aumento INR Ridotti livelli di fluconazolo Rischio di cardiotoxicità  Possibile antagonismo Nefrotossicità Indifferente
Caspofungina	Ciclosporina Rifampicina, desametasone, idantoina, carbamazepina	Epatotossicità Aumentato metabolismo di caspofungina

	Tacrolimus	Possibile diminuzione dei livelli ematici di tacrolimus
Voriconazolo	<p>Ciclosporina</p> <p>Idantoina</p> <p>Anticoagulanti orali</p> <p>Rifampicina, fenobarbital, carbamazepina (nelle ultime 2 settimane)</p> <p>Terfenadina, cisapride, primozide, chinidina, astemizolo</p> <p>Statine (lovastatina ed altre)</p> <p>Sulfaniluree</p> <p>Omeprazolo</p> <p>Tacrolimus, sirolimus (nelle ultime 2 settimane)</p> <p>Benzodiazepine</p> <p>Antiblastici</p> <p>Cibo</p>	<p>Nefrotossicità, disturbi neurologici, cardiologici, aumenta i livelli di questo farmaco</p> <p>Possibile riduzione livelli voriconazolo</p> <p>Rischio di sanguinamento</p> <p>Ridotti livelli di voriconazolo</p> <p>Rischio di cardiotoxicità grave</p> <p>Rischio di miolisi</p> <p>Rischio di ipoglicemia</p> <p>Aumento livelli ematici di questo farmaco</p> <p>Aumento livelli ematici di questi farmaci</p> <p>Aumento sedazione</p> <p>Considerare interruzione voriconazolo per 48 ore prima e post somministrazione del ciclo di chemioterapia</p> <p>Possibile riduzione assorbimento (assumere a stomaco vuoto)</p>
Itraconazolo	<p>Antiacidi anticolinergici, anti-H2, sucralfato, inibitori pompa ionica, famotidina</p> <p>Digossina, chinidina</p> <p>CSA, tacrolimus, metilprednisolone</p>	<p>Ridotto assorbimento itraconazolo</p> <p>Aumento livelli ematici digossina/chinidina</p> <p>Aumento livelli immunosoppressore</p>

	<p>Ca-antagonisti (specie felodipina e nifedipina)</p> <p>Midazolam triazolam, diazepam, buspirone, zolpidem, aloperidolo</p> <p>Terfenadina, astemizolo, cisapride</p> <p>Warfarin</p> <p>Metilprednisolone</p> <p>Busulfano</p> <p>Lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina</p> <p>Idantoina, fenobarbital, carbamazepina</p> <p>Rifampicina</p> <p>Cibo: capsule</p>	<p>Aumento livelli Ca-antagonisti</p> <p>Aumento effetto neurofarmaci</p> <p>Aritmie gravi</p> <p>Aumento effetto warfarin</p> <p>Aumento livelli steroide</p> <p>Aumento livelli busulfano</p> <p>Miolisi, epatotossicità</p> <p>Ridotti livelli di itraconazolo</p> <p>Ridotti livelli di itraconazolo</p> <p>Migliore assorbimento (assumere a stomaco pieno, con "cola" a altra bevanda acida, specie in soggetti in terapia con antiacidi)</p> <p>Possibile riduzione assorbimento (assumere a stomaco vuoto)</p>
	<p>soluzione orale</p>	

OIRM 8/5/02 11:09  
**Eliminato:** .

**SUGGERIMENTI RIGUARDANTI LE VACCINAZIONI L'USO DI  
IMMUNOGLOBULINE E LE VACCINAZIONI NEI CONTATTI DI SOGGETTI  
SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO**

A cura di

E. Castagnola – Genova

A.Rovelli – Monza

S.Cesaro – Padova

R.Schumacher - Brescia

L.Notarangelo – Brescia

S.Livadiotti – Roma

M.Giacchino, E. Vassallo - Torino

Per i pazienti sottoposti a trapianto autologo o da cellule staminali periferiche autologhe è consigliabile un ciclo di ri-immunizzazione ad un anno dal trapianto a causa della elevata percentuale di soggetti che risultano sieronegativi alla vaccinazione antitetanica (utilizzata come marcatore di “mantenuta immunità”).

Per i pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico da donatore parentale, non consanguineo o mis-matched si devono considerare

1. vaccinazioni nel donatore
2. vaccinazioni nel ricevente

***Vaccinazioni nel donatore***

Secondo studi recenti sarebbero consigliabili richiami vaccinali nei donatori, da eseguire 2-12 settimane prima dell'espianto, in quanto è stata osservata una migliore risposta vaccinale nel post TMO nei soggetti riceventi

- Vaccino anti dT, polio inattivato, HBV (con rivaccinazione per gli stessi antigeni del ricevente a 3, 6 e 12 mesi dal trapianto o secondo la schedula per i neonati).
- Verosimilmente anche vaccino PCV7 e anti Hib (con rivaccinazione del ricevente secondo la schedula per i neonati).

Questa pratica, però, espone a problemi etici di natura rilevante.

Al momento attuale questa pratica deve considerarsi poco più che sperimentale.



## Vaccinazioni nel ricevente

In questo campo le indicazioni sono al momento in evoluzione. Nonostante i numerosi studi eseguiti, è difficile fornire indicazioni chiare e univoche a causa dell'eterogeneità della popolazione studiata (donatori e riceventi)

E' stato suggerito che la vaccinazione del ricevente alcune settimane prima del trapianto potrebbe favorire la ricostituzione immunologica, tuttavia in alcuni casi (HBV) è stata segnalata una maggior gravità della GvHD.

Nella fase post trapianto si raccomanda comunque una vaccinazione con dosi multiple di vaccino (almeno 3 separate di almeno 1 mese una dall'altra). In generale, comunque, per le **vaccinazioni con virus viventi** si raccomanda di effettuarle in soggetti in assenza di GvHD cronica attiva, che non ricevano immunosoppressori da almeno 1 anno e che non abbiano ricevuto Ig e.v. da almeno 3 mesi.

### Schedula "classica"

6 mesi post TMO	12 mesi post TMO	14 mesi post TMO	Almeno 24 mesi post TMO
Vaccino antinfluenzale split annuale (1/2 dose se < 3 anni), con 2 dosi a distanza di 1 mese alla prima somministrazione	DTP o dT se > 7 anni	DTP o dT se > 7 anni	DTP o dT se > 7 anni
	Hib coniugato	Hib coniugato	Hib coniugato
	HBV (da valutare in situazioni a rischio elevato)	HBV	HBV
	PCV7	PCV7	PCV7 seguito da 1 dose di PPV23 dopo almeno 6-8 settimane
	HAV se > 2 anni (da valutare in aree ad elevata endemia)	-	HAV (6-12 mesi dalla precedente)
	IPV	IPV	IPV
			MMR (suggerita una dose successiva dopo 6-12 mesi)

La vaccinazione **anti-influenzale** dovrebbe essere consigliata per almeno 2 anni dopo il TMO, ma verosimilmente per tutta la vita, iniziando le somministrazioni prima del TMO e riprendendole dopo 6 mesi da esso. Tuttavia, poiché non vi sono chiare evidenze circa la reale efficacia di questa vaccinazione in tutti i pazienti, alcuni autori raccomandano la vaccinazione anti-influenzale solo nei soggetti trapiantati che abbiano una pneumopatia.

E' stato recentemente dimostrato in alcuni studi che un "anticipo" delle vaccinazioni, favorirebbe una più precoce ripresa della funzione immunitaria, con più rapida produzione di anticorpi con alta avidità.

#### Schedula "sperimentale"

<u>iniziare 3-4 mesi post TMO</u> , [secondo la schedula prevista per i neonati], usando vaccini combinati	Hib coniugato [3 dosi dopo 3, 5 e 11 mesi]	Anti pneumococco PCV7 [3 dosi distanziate di almeno 6-8 settimane e 1 richiamo dopo 12 mesi], seguito da 1 dose di PPV23 dopo almeno 6-8 settimane dall'ultima dose	IPV [3 dosi dopo 3, 5 e 11 mesi]	HBV [3 dosi i dopo 3, 5 e 11 mesi]	DTP o dT+P se > 7 anni [3 dosi dopo 3, 5 e 11 mesi]
--	--	---	----------------------------------	------------------------------------	---

La presenza di GvHD non è stata dimostrata ridurre significativamente l'efficacia dei *vaccini non viventi*. Tuttavia, in assenza di GvHD acuta questo schema può essere utilizzato a partire dal terzo mese dopo il TMO. In caso di GvHD acuta si consiglia di posticipare le vaccinazioni a dopo il sesto mese, secondo lo schema "classico".

#### **Note riguardanti alcune vaccinazioni specifiche post tmo**

La scelta di indicare per la vaccinazione **anti pneumococcica** il vaccino polisaccaridico coniugato (PCV7) è data dalla scarsa risposta al vaccino classico, pur in assenza di dati che possano sostenere questo "consiglio", in quanto la forma coniugata determina una risposta di tipo T-cellulare, senza necessità della presenza di milza (spesso funzionalmente assente, specie in presenza di GvHD).

Per essere vaccinato con **virus o batteri viventi** è necessario che il paziente sia almeno immunocompetente. Si presume che questa condizione sia presente dopo 24 mesi dal TMO in assenza di terapia immunosoppressiva o GvHD.

Il vaccino **MMR** e il vaccino **antitifico vivente** sono controindicati nei primi 2 anni dopo il TMO, e devono essere ulteriormente rinviati in presenza di immunocompromissione persistente. Il vaccino antitifico vivente dovrebbe essere effettuato solo in presenza di reale necessità.

Per la **varicella** si consiglia la vaccinazione di contatti non immuni, poiché non sono disponibili dati circa l'uso del vaccino nei soggetti trapiantati e si presume che tale vaccino possa essere "pericoloso" per i pazienti ed è al momento previsto per soli protocolli sperimentali. La vaccinazione anti VZV è stata comunque effettuata in soggetti sottoposti a TMO autologo ed è risultata efficace e sicura.

La **vaccinazione anti meningococcica** con vaccino polisaccaridico tetravalente è risultata efficace post allo-TMO dopo almeno 8 mesi dal trapianto. Questa vaccinazione può essere indicata in caso di pazienti che debbano viaggiare in aree endemiche.

Sono stati segnalati casi di vaccinazione **anti febbre gialla** in soggetti adulti, senza GvHD cronica 5 anni dopo il TMO, senza particolari problemi. Tuttavia il viaggio in zone a rischio che richiedano tale vaccinazione dovrebbe essere sconsigliato.

### ***Immunizzazione passiva in caso di contatto con paziente con particolari infezioni***

#### **Morbillo**

È necessario eseguire profilassi indipendentemente dallo stato anticorpale. I bambini che giocano o hanno contatto diretto per più di 15 minuti da 5 giorni prima a 4 dopo la comparsa del rash con un paziente affetto devono ricevere profilassi passiva entro 72 ore dal contatto (ma una certa efficacia è segnalata fino a 2 settimane) con Ig e.v. policlonali 400 mg/kg.

La protezione dura circa 4 settimane

#### **Varicella**

**In mancanza di ricerche anticorpali** specifiche e/o di una anamnesi più che certa di pregressa varicella clinicamente evidente i soggetti devono essere considerati suscettibili e quindi devono eseguire profilassi, anche se da studi epidemiologici mediante ricerche anticorpali risulta che l'80% degli adulti con un'anamnesi negativa per varicella risulta immune

In **caso di varicella in ospedale** in un paziente già ospedalizzato, in un dipendente o in un visitatore: eseguire profilassi nei soggetti immunocompromessi suscettibili e con contatto a rischio tutti i soggetti suscettibili con contatto a rischio dovrebbero essere dimessi, se possibile, entro l'8° giorno dall'esposizione; se ciò non è possibile, devono essere isolati dall'8° al 21° giorno dopo la comparsa dell'esantema nel soggetto indice; se sono state somministrate immunoglobuline

specifiche, l'isolamento deve durare fino al 28° giorno dal contatto; i dipendenti suscettibili con contatto a rischio, devono evitare di avere contatti con pazienti dall'8° al 21° giorno dalla comparsa dell'esantema nel caso indice

In caso di **contatto con varicella al di fuori dell'ospedale** da parte del paziente o di un convivente non immune isolamento del convivente a rischio (per il bambino non immunocompromesso con varicella è previsto isolamento domiciliare per almeno 5 giorni dalla prima gittata di vescicole)

Profilassi postimmunoglobuline	Entro 72	125 U/10 kg	La chemioterapia non
esposizione specifiche ev (1)	(massimo 96)	(dose massima 625	deve essere sospesa
	ore	U).	(1)
acyclovir per os (2)	Tra i giorni 7 e	20 mg/kg 4 volte/die	
	11 post	(max 800 mg/dose)	
	esposizione	per 5-7 giorni	

(1). I pazienti in trattamento mensile con immunoglobuline aspecifiche devono essere comunque sottoposti a profilassi, in quanto il titolo anticorpale anti VZV presente nelle immunoglobuline "standard" non è sufficiente a fornire copertura contro VZV. Se si verifica un'ulteriore esposizione oltre 2 mesi dopo la somministrazione di immunoglobuline specifiche anti VZV in un bambino che non ha avuto varicella la profilassi passiva deve essere ripetuta. Le immunoglobuline specifiche riducono l'incidenza di complicanze, ma potrebbero non prevenire l'insorgenza della varicella. Peraltro è possibile che in alcuni casi il decorso possa anche essere reso asintomatico. Il periodo d'incubazione nei soggetti trattati con immunoglobuline specifiche può risultare prolungato dai soliti 14-16 giorni sino a 28 giorni dopo il contatto

(2). Questo approccio è stato studiato in soggetti immunocompetenti, ma la sua efficacia nei bambini leucemici non è assolutamente provata, risultando esclusivamente aneddotica. In soggetti ad alto rischio, cioè con aplasia midollare prevista di 2 settimane o riceventi terapia steroidea a dosi > 1 mg/kg di prednisone o equivalenti in somministrazione continua o intermittente, o in terapia steroidea >7 giorni indipendentemente dalla dose, potrebbe essere considerata in caso di segnalazione del contatto è tardiva (>96 ore) o in aggiunta alle immunoglobuline specifiche. Deve essere ricordato comunque che tale profilassi potrebbe alterare il periodo d'incubazione e/o la risposta immunitaria successiva all'infezione.

#### **Note su alcune altre profilassi passive**

L'uso di immunoglobuline e.v. deve essere ristretto a casi estremamente selezionati. In generale le uniche indicazioni alla somministrazione di Ig per via endovenosa sono l'ipogammaglobulinemia con valori di IgG < 400 mg/dl e la terapia della polmonite da CMV.

Per l'uso di Ig specifiche si ricorda:

Ig anti CMV	Non raccomandate per mancanza di efficacia
Ig anti HBV	In caso di esposizione di soggetti immunocompromessi somministrare 2 dosi a distanza di 1 mese l'una dall'altra
Ig anti RSV	Proposto l'anticorpo monoclonale come terapia sperimentale (apparentemente efficace); riportata efficacia di immunoglobuline iperimmuni

## VACCINAZIONI NEI CONTATTI

### *Personale infermieristico*

Le seguenti vaccinazioni dovrebbero essere caldamente raccomandate:

- vaccinazione antiinfluenzale annuale all'inizio della stagione invernale. La prima vaccinazione in assoluto prevede la somministrazione di 2 dosi vaccinali a distanza di 1 mese l'una dall'altra; per gli anni successivi è sufficiente una sola somministrazione
- vaccinazione anti-varicella con virus vivente attenuato nei soggetti anamnesticamente negativi, con 2 dosi distanziate di 4-6 settimane

### *Conviventi*

#### **Vaccinazioni obbligatorie nei conviventi di soggetti ammalati**

I conviventi di soggetti in chemioterapia devono proseguire la normale schedula di vaccinazione. La recente introduzione della vaccinazione tipo Salk in tutte le fasi delle vaccinazioni obbligatorie elimina il problema della vaccinazione antipolio con vaccino tipo Sabin..

#### **Vaccinazioni facoltative nei conviventi di soggetti ammalati**

La vaccinazione **anti morbillo, rosolia, parotite** (MMR) è probabilmente utile, non dannosa, ma da valutare individualmente per ciascun convivente dopo almeno 6 mesi dal termine della chemioterapia nel soggetto malato. In caso di assoluta necessità di vaccinazione con MMR durante la chemioterapia si raccomanda allontanare il vaccinato per almeno 2 settimane.

La vaccinazione **anti VZV** è probabilmente utile, non dannosa e potrebbe proteggere il malato, che non ha ancora contratto questa malattia; nei soggetti di età > 13 anni sono consigliate 2 dosi distanziate di 4-6 settimane. Non sono descritti casi di varicella da virus vaccino trasmessa da

soggetto immunocompetente vaccinato a immunocompromesso ricettivo. Per altro è raccomandabile isolare il soggetto vaccinato dal paziente.

La recente sperimentazione di un vaccino anti VZV ucciso può ulteriormente migliorare questo aspetto.

La vaccinazione **antiinfluenzale** con vaccino a subunità è consigliata con frequenza annuale all'inizio della stagione invernale. La prima vaccinazione in assoluto prevede la somministrazione di 2 dosi vaccinali a distanza di 1 mese l'una dall'altra; per gli anni successivi è sufficiente una sola somministrazione

La vaccinazione **anti HAV** con virus ucciso è da considerarsi soprattutto in rapporto alle condizioni ambientali.

Le vaccinazioni **anti Hib** e **pneumococco** sono verosimilmente da consigliarsi nei contatti familiari di età < 4 anni, specie in caso di soggetti sottoposti a trapianto di midollo allogenico, secondo gli schemi previsti per questi vaccini,

## **SUGGERIMENTI PER LA PROFILASSI ANTINFETTIVA E GESTIONE DELLE INFEZIONI GRAVI PIU' COMUNI NEL PAZIENTE IPO/ASPLENICO**

A cura di

E. Castagnola, F. Fioredda – Genova

I pazienti “senza milza” possono essere suddivisi in soggetti con asplenia (asportazione chirurgica o deficit funzionale) e soggetti con iposplenia. I soggetti asplenici, che richiedono “maggiori attenzioni”, comprendono: pazienti che hanno subito la rimozione chirurgica completa o parziale della milza, o affetti da asplenia funzionale secondaria a diverse patologie quali ad esempio anemia falciforme, (HbSS, HbSC), talassemia major, trombocitemia essenziale o malattie linfoproliferative (linfomi di Hodgkin, non- Hodgkin, leucemia linfatica cronica) o pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico con GvHD cronica e presenza di schistociti/dacriociti allo striscio del sangue periferico (asplenia funzionale). Sono invece considerati soggetti iposplenici pazienti affetti da disordini gastroenterologici (intolleranza al glutine, malattie infiammatorie croniche dell'intestino), reumatologici (sarcoidosi, lupus eritematoso sistemico), e immunologici (primitivi e secondari).

I soggetti con ipo/asplenia anatomo/funzionale hanno un rischio significativamente maggiore (stimato da 10 a 50 volte maggiore) rispetto alla popolazione normale di sviluppare infezioni invasive da germi capsulati (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b e *Neisseria meningitidis*).

Non è possibile stabilire con certezza la durata del periodo in cui il paziente è a rischio per queste infezioni. Tuttavia si può ipotizzare che esso sia presente fino a quando perdura la condizione di base che ha portato alla ridotta/assente funzione splenica (e quindi ragionevolmente in quasi tutti i casi per tutta la vita). Si deve comunque tenere presente che, in genere, i 2/3 degli episodi infettivi si manifestano entro i primi due anni dalla splenectomia, anche se sono possibili episodi più tardivi (anche anni), confermando la durata indefinita di tale rischio. D'altra parte sembra che i soggetti di età superiore ai 15 anni siano meno a rischio di contrarre infezioni invasive da germi capsulati, grazie forse all'immunità umorale acquisita nell'infanzia che vicarierebbe, almeno in parte, la funzione di difesa svolta normalmente dalla milza.

L'approccio alla gestione (prevenzione e terapia) di queste complicanze infettive risulta al momento piuttosto “empirico” e basato in generale su studi effettuati in pazienti con anemia falciforme o report in singole casistiche. Questo ha portato spesso a comportamenti non solo difformi, ma anche poco “comprensibili” da un punto di vista clinico o farmacologico, proprio perché spesso basati su “sensazioni” personali e non su obiettivi dati scientifici.

Scopo di questa breve revisione è fornire un riassunto dei dati al momento disponibili e di indicare soluzioni di "buon senso" (quando possibile) per i punti più controversi.

### **PROFILASSI MEDIANTE VACCINAZIONE**

Prima di passare alle norme di comportamento specifiche, alcune considerazioni di carattere generale:

- l'asplenia di per se non costituisce controindicazione all'immunizzazione di routine sia mediante vaccini uccisi sia mediante vaccini viventi attenuati.
- pazienti con stato di vaccinazione sconosciuto vanno considerati non protetti, e quindi devono essere vaccinati
- pazienti vaccinati possono in rarissimi casi non essere protetti; pertanto il fatto di essere vaccinati non deve generare falsa sicurezza.
- la sicurezza dei vaccini indicati per i pazienti asplenicici non è stata testata in gravidanza.
- più vaccini possono essere somministrati contemporaneamente.

Il tempo minimo consigliato che deve intercorrere tra la splenectomia e l'esecuzione di un qualsiasi vaccino, per garantire la risposta, è minimo due settimane prima della pratica chirurgica elettiva. In caso di splenectomia d'urgenza il paziente dovrà comunque essere vaccinato entro il più breve possibile.

#### **Vaccinazione anti *Streptococcus pneumoniae***

I vaccini al momento disponibili sono due: il tradizionale vaccino polisaccaridico includente 23 serotipi ed il nuovo vaccino eptavalente coniugato al tossoide tetanico.

La risposta al PPV23 è in generale meno efficace (e praticamente nulla prima dei 2 anni) rispetto al PCV7, anche se quest'ultimo presenta attività su di un numero di sierotipi inferiore, specie per le infezioni contratte dopo l'infanzia.



Schemi di vaccinazione anti pneumococcica consigliati in diverse situazioni

ETA'	Vaccinazioni precedenti	Condotta da seguire
< 24 mesi	Nessuna	PCV7 immunizzazione de novo (vedi oltre)
24-59 mesi	4 dosi PCV7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dose PPV23 al 24° mese almeno 6-8 settimane dopo l'ultimo PCV7</li> <li>• richiamo con PPV23 ogni 3-5 anni</li> </ul>
24-59 mesi	1-3 PCV7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dose PCV7</li> <li>• 1 dose PPV23 almeno 6-8 settimane dopo l'ultimo PCV7</li> <li>• richiamo con PPV23 ogni 3-5 anni</li> </ul>
24-59 mesi	PPV23	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosi PCV7 a distanza di 6-8 settimane una dall'altra, iniziando dopo almeno 6-8 settimane dall'ultima dose di PPV23</li> <li>• richiamo con PPV23 ogni 3-5 anni</li> </ul>
24-59 mesi	Nessuna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosi PCV7 a distanza di 6-8 settimane una dall'altra</li> <li>• 1 dose PPV23 almeno 6-8 settimane dopo l'ultimo PCV7</li> <li>• richiamo con PPV23 ogni 3-5 anni</li> </ul>
> 60 mesi	Nessuna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 dose PCV7</li> <li>• richiamo con PPV23 almeno 6-8 settimane dal PCV7</li> <li>• richiamo con PPV23 ogni 3-5 anni</li> </ul>

## Schedula vaccinale con PCV 7

ETA' ALLA PRIMA DOSE	DOSI PREVISTE	BOOSTERS
2-6 MESI	3 dosi a distanza di 6-8 sett	1 richiamo a 12-15 mesi di vita
7-11 MESI	2 dosi a distanza di 6-8 sett	1 richiamo a 12-15 mesi di vita
12-23 MESI	2 dosi a distanza di 6-8 settimane	
24-59 MESI - Sano	1 dose	
24-59 MESI - immunocompromesso	2 dosi a distanza di 8 settimane	

### **Vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo B**

I vaccini approvati per l'uso in età pediatrica sono coniugati rispettivamente a tossoide tetanico (PRP-T), difterico (PRO-D), difterico-modificato (HbOC) o agli antigeni esterni della membrana del meningococco B (PRP-OMP). I vaccini sono tra loro intercambiabili.

La vaccinazione è sicuramente indicata nei pazienti a rischio, anche se non sono disponibili dati rispetto alla persistenza nel tempo dell'immunità ed all'opportunità di eseguire richiamo dopo la vaccinazione. Nei neonati si prevede una dose al 3°, 5°, 11° mese di vita, dopo i 12 mesi si considera sufficiente 1 singola dose.

Per ciò che concerne la schedula vaccinale migliore da applicare nei pazienti a rischio o l'opportunità di eseguire dei boosters dopo la prima dose non esistono in letteratura risposte certe. Si ricorda comunque che l'aver contratto una infezione grave da H.influenzae non conferisce immunità durature e perciò anche i pazienti che in passato abbiano presentato questi problemi devono essere vaccinati appena possibile.

### **Vaccinazione anti *Neisseria meningitidis***

Il vaccino antimeningococcico è costituito da un mix di antigeni polisaccaridici del meningococco. Al momento è disponibile un vaccino quadrivalente contro i ceppi A/C/Y/W-135 a somministrazione in singola dose sottocute. Poiché si tratta di polisaccaridi non coniugati è in genere poco efficace nei soggetti di età inferiore a 2 anni, ma una risposta immunitaria di tipo "adulto" non è stata dimostrata prima dei 4-5 anni di età. Il tasso di anticorpi indotti dal vaccino tende a diminuire sensibilmente dopo 2-3 anni dalla vaccinazione, per cui un richiamo può essere necessario nei soggetti ad alto rischio, dopo 3-5 anni. E' in fase di sperimentazione un vaccino coniugato diretto contro il ceppo C, la cui efficacia appare promettente.

Sebbene l'efficacia del vaccino quadrivalente non sia stata testata nei soggetti asplenicici, è verosimile che questo vaccino possa essere fatto dopo i 2 anni di età.

In Italia è in commercio un vaccino polisaccaridico contro i 4 ceppi di meningococco, ma la sua disponibilità è assai scarsa.

In generale, si tratta di una vaccinazione non da tutti raccomandata.

### **Altre vaccinazioni consigliabili**

Vaccinazione **anti influenzale** annuale per ridurre il rischio di sovrainfezioni batteriche qualora si contragga questa malattia

## ***PROFILASSI ANTIBIOTICA***

Dal momento che la vaccinazione non consente la copertura completa nei confronti dei patogeni più frequentemente causa di infezione grave nei soggetti asplenic, in talune situazioni è raccomandata una profilassi antibiotica.

Si deve sottolineare che anche questa pratica non deve dare un falso senso di sicurezza in quanto sono possibili infezioni da ceppi resistenti (la cui incidenza è in aumento), per cui, in caso di febbre o segni di infezione grave in apiressia, nonostante l'assunzione regolare di profilassi è necessario iniziare una terapia "empirica" con farmaci presumibilmente attivi nei confronti dei patogeni sospettati essere causa dell'episodio. Inoltre, poiché la durata della profilassi (la cui assunzione deve essere quotidiana!) in genere viene indicata variare tra i 2-3 anni, o in base all'età, o per "tutta la vita", vi sono ovvi problemi di aderenza alla prescrizione da parte dei pazienti, per cui si ribadisce la necessità di porre attenzione a tutti gli episodi febbrili, che dovranno essere trattati "empiricamente". Il paziente splenectomizzato che viaggia a maggior ragione, dovrebbe avere con sé il necessario per eseguire questa terapia.

### **Al momento vi è abbastanza consenso nel considerare**

- alto rischio: pazienti ipo/asplenic sotto i 3-5 anni in generale, soprattutto gli affetti da anemia falciforme, o pazienti che, indipendentemente dall'età, hanno presentato ripetuti episodi di batteriemie, o ancora, per alcuni autori, tutti i soggetti che da 1 a 3 anni hanno subito una splenectomia per qualsiasi ragione. Per questi pazienti la profilassi antibiotica è obbligatoria, nonostante siano adeguatamente vaccinati.
- medio rischio: splenectomizzati per causa chirurgica (non accordo unanime), o soggetti di età maggiore di 5 anni che non hanno avuto documentazione di episodi batteriemici ricorrenti.

### Schemi suggeriti per la profilassi

Soggetto	Profilassi per os	Profilassi parenterale	Note
< 3 anni (5 anni secondo alcuni autori)	Penicillina V 125 mg 2 volte/die		Nei pazienti con anemia falciforme iniziare entro i 2 mesi di età
3 (5)-14 anni	Penicillina V 250 mg 2 volte/die		
Adulti	Penicillina V 250/500 mg 2 volte/die		
Peso < 27 kg		Penicillina G benzatina 600000 U ogni 3-4 settimane i.m.	
Peso ≥ 27 kg		Penicillina G benzatina 1200000 U ogni 3-4 settimane i.m.	

Nei soggetti allergici alla penicillina si consiglia l'uso di un macrolide, ma non sono disponibili dati circa quale farmaco utilizzare e con quali dosi. Alcune fonti consigliano anche alternative come il cotrimossazolo o l'ampicillina. (1,3,4,6-8)

Come già più volte ribadito, la durata della profilassi è incerta. Si indica fino ai 5 anni nei pazienti con anemia falciforme che non abbiano presentato infezioni pneumococciche "maggiori" o non abbiano subito splenectomia, e, secondo alcuni autori, almeno 2 anni nella splenectomia post trauma. Negli altri casi è ignota e secondo alcuni dovrebbe essere proseguita per tutta l'infanzia e nei casi ad alto rischio anche in età adulta.

Il problema della profilassi giornaliera quod vitam è la compliance che può indurre insorgenza di resistenza agli antibiotici per assunzione saltuaria della terapia o ingenerare un falso senso di protezione.

Pertanto un approccio ragionevole potrebbe essere quello di non eseguire la profilassi quotidiana, ma di trattare con tempestività gli episodi febbrili, con farmaci attivi nei confronti dei patogeni più frequenti.

Farmaci consigliati per terapia empirica della febbre nel soggetto asplenic, previa comunque consultazione del medico curante

Terapia per os

- Amoxicillina-acido clavulanico 25 mg/ Kg due volte /die (massimo 1 g 3 volte/die)

#### Terapia parenterale

- Ceftriaxone 80 mg/kg una volta/die (massimo 2 g)

In questi casi, comunque può essere utile contattare il centro di riferimento più vicino al domicilio.

In caso di prevalenza locale di ceppi di pneumococco penicillina resistenti è indicata l'associazione empirica con vancomicina fin dall'inizio.

Riportiamo di seguito i valori di MIC per cui un ceppo di *S.pneumoniae* può essere definito resistente

Farmaco	Sensibile, µg/ml	<b>Non sensibile, µg/ml</b>	
		<b>Intermedio</b>	<b>Resistente</b>
Penicillina G	≤ 0.06	0.1-1.0	≥ 2.0
Cefotaxime	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0
Ceftriaxone	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0

Per completezza si rammenta che la profilassi antibiotica deve essere eseguita in tutti i contatti di pazienti con meningite da meningococco ed emofilo. La profilassi riduce il rischio di infezione, ma non quello di malattia invasiva (specie la rifampicina), per cui in caso di febbre o sintomi sospetti è comunque necessario contattare un medico.

Schemi consigliati:

- Rifampicina 10 mg/kg due volte al di' per 4 somministrazioni (max 600 mg)
- Rifampicina 5 mg/kg due volte al di' per 4 somministrazioni per soggetti sotto il mese di vita
- Ciprofloxacina 500 mg unica somministrazione nell'adulto
- Ceftriaxone 125 mg unica somministrazione per bambini < 12 anni
- Ceftriaxone 250 mg unica somministrazione per bambini >12 anni