

Oncologia

L'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti pediatrici con tumore: epidemiologia e principi di trattamento e prevenzione

Federico Mercolini¹
Simone Cesaro²

¹Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano; ²Oncoematologia Pediatrica, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Riassunto

In generale, l'infezione da SARS-CoV-2 ha interessato l'età pediatrica in misura minore rispetto all'adulto con una minore morbilità e mortalità. In base alle casistiche pubblicate, l'80% dei pazienti pediatrici è stato sintomatico e il 2-4% è stato ospedalizzato per l'infezione; tra questi il 15% ha richiesto cure intensive e la mortalità è risultata bassa, inferiore all'1%. Nei pazienti pediatrici oncoematologici le forme sintomatiche sono state circa il 70%, con la necessità di ospedalizzazione maggiore del 50% e con una mortalità del 3,8-4,9%, superiore rispetto a quella osservata nella popolazione pediatrica generale. In uno studio internazionale, i fattori di rischio per COVID-19 grave nel paziente oncoematologico pediatrico sono risultati: il reddito pro-capite basso o medio basso del paese, l'età 15-17 anni, la linfopenia grave e la neutropenia grave. I casi italiani di SARS-CoV-2 in pazienti oncoematologici pediatrici hanno avuto un decorso migliore rispetto ai dati mondiali: i casi sintomatici sono stati il 44%, mentre l'ospedalizzazione è stata necessaria nel 33%; solo il 3% ha necessitato di cure intensive e, soprattutto, non è stato registrato nessun decesso per COVID-19. Inoltre, la complicanza più temibile del COVID-19, la sindrome infiammatoria multisistemica pediatrica (MIS-C), è stata riportata solo in 1 caso. Questi dati sottolineano l'importanza delle risorse complessive di un paese nel rispondere efficacemente alla pandemia.

La prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 è fondamentale, e, in questo ambito, il ruolo della vaccinazione è importante. Tra i vaccini approvati in Europa, solo i vaccini a mRNA hanno indicazione per la fascia di età 12-17 anni e per la fascia di età 5-11 anni. Al momento, la protezione indiretta dell'intera fascia di età pediatrica richiede la vaccinazione dei genitori, dei familiari stretti, dei caregiver e dell'intera popolazione in generale.

Parole chiave: infezione da SARS-CoV-2, COVID-19, pediatria, coronavirus

Summary

In general, SARS-CoV-2 infection has affected the pediatric age to a lesser extent than the adult with lower morbidity and mortality. Based on published series, 80% of pediatric patients were symptomatic and 2-4% were hospitalized for infection; among these, 15% required intensive care and mortality was low, less than 1%. In pediatric oncohematological patients, the symptomatic forms were about 70% with the need for hospitalization greater than 50%, and with a mortality of 3.8-4.9%, higher than that observed in the general pediatric population. In an international study, the risk factors for severe-critical COVID-19 in pediatric cancer patients were the country's low or medium-low per capita income, age 15-17, severe lymphopenia, and severe neutropenia. The Italian cases of SARS-CoV-2 in pediatric oncohematological patients had a better course than the world data: symptomatic cases were 44%, while hospitalization was necessary in 33%; only 3% required intensive care and, above all, no deaths were recorded. Furthermore, the most fearful complication of COVID-19, the pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C), was reported in only 1 case. These data underline the importance of a country's overall resources in responding effectively to the pandemic. The prevention of SARS-CoV-2 infection is fundamental, and, in this context, the role of vaccination is important. Among

the vaccines approved in Europe, only mRNA vaccines have an indication for the age group 12-17 years, and for age group 5-11 years. At the moment, the indirect protection of the entire pediatric age group requires the vaccination of parents, close family members, caregivers and the entire population in general.

Key words: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, pediatric, coronavirus

Obiettivo del lavoro

L'obiettivo di questo articolo è di analizzare l'epidemiologia, il trattamento, gli esiti dell'infezione SARS-CoV-2 e le indicazioni alla vaccinazione nella popolazione oncematologica pediatrica.

Metodologia della ricerca bibliografica

La ricerca degli articoli di interesse è stata effettuata sulla banca bibliografica Medline utilizzando come motore di ricerca PubMed e come parole chiave per i diversi ambiti di interesse: ("Sars-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("children" OR "pediatric") AND ("pediatric malignancy"). Per tutte le ricerche sono stati utilizzati i seguenti filtri: Age "Child: birth-18 years"; Language "English"; Publication Date "last 2 years". Nella selezione degli articoli rilevanti è stata data precedenza agli studi che riportavano dati di registro o dati multicentrici.

Introduzione

Alla fine dell'anno 2019, è stato identificato nella città di Wuhan in Cina un nuovo tipo di coronavirus, altamente infettivo e patogeno, responsabile della malattia denominata *Severe Acute Respiratory Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Nei 2 mesi successivi, l'infezione SARS-CoV-2 si è diffusa rapidamente in tutto il mondo e l'11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato lo stato pandemico. In precedenza altri tipi di coronavirus si erano diffusi nell'uomo (SARS-CoV nel 2002 e MERS-CoV nel 2012) causando una sintomatologia prevalentemente respiratoria, gravata da un'elevata mortalità. Analogamente, il SARS-CoV-2, diffondendosi per via respiratoria (goccioline e aerosol) presenta un tropismo peculiare per le vie aeree, sia superiori che inferiori, determinando quadri di polmonite interstiziale, febbre, grave discagulopatia e compromissione multiorgano, noti come malattia da coronavirus 2019 (COVID-19).

Nell'intera popolazione, le manifestazioni cliniche dei soggetti sintomatici sono di entità lieve-moderata nell'81% dei casi, grave nel 14%, critica nel 5%. La mortalità è 2,3%¹. A oggi, sono stati riportati più di 5 milioni di decessi legati al COVID-19 (<https://www.worldometers.info/coronavirus/> 1 Nov 2021). Il maggiore fattore di rischio per il decorso grave e per la mortalità da SARS-CoV-2 è l'età; infatti, fin dall'inizio della pandemia è stata evidente la minore incidenza di quadri clinici gravi nella popolazione pediatrica rispetto all'adulto e soprattutto all'anziano. Altri fattori

di rischio significativi per l'esito grave del COVID-19 sono la presenza di obesità, malattie cardiovascolari, malattie croniche polmonari e renali, nonché la presenza di tumori in fase attiva di trattamento.

L'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente pediatrico

Nonostante i bambini siano maggiormente soggetti alle malattie infettive a causa dell'immaturità del loro sistema immunitario, la suscettibilità nei confronti di SARS-CoV-2 è risultata inferiore, con una minore incidenza di decorso grave e una mortalità molto bassa (tra i 2 e i 5 casi per milione di soggetti < 18 anni)².

La sintomatologia da COVID-19 presentata dai bambini è simile, per tipologia, a quella degli adulti, in particolare i sintomi riportati sono: febbre (46%), tosse (37%), cefalea (15%), diarrea (14%), faringodinia (13%), nausea/vomito (10%), mialgia (10%), dolore addominale (7%) e rinorea (7%)³. Tra i sintomi gastrointestinali, sono stati inoltre riportati la colestasi acuta, la pancreatite e l'epatite. La sintomatologia ha una mediana di durata di circa 6 giorni, ridotta a 5 giorni nei bambini più piccoli, nella fascia di età di 5-11 anni, rispetto ai 7 giorni nella fascia di età di 12-17 anni. Sono inoltre stati riportati coinvolgimenti organo-specifici (Tab. I).

La maggior parte dei pazienti pediatrici affetti da COVID-19 presenta un decorso asintomatico o paucisintomatico⁴. Il tasso di ospedalizzazione viene riportato tra il 2,5 e il 4,1% e, tra i pazienti ricoverati, il tasso

Tabella I. Coinvolgimento organo-specifico da COVID-19 nel paziente pediatrico.

COINVOLGIMENTO CARDIOVASCOLARE^{4,5}

Insufficienza cardiaca
Miocardite
Pericardite
Aritmie
Embolia polmonare

COINVOLGIMENTO SISTEMA NERVOSO⁶

Sindrome di Guillan-Barré
Edema cerebrale
Stato di male
Attacco ischemico transitorio

COINVOLGIMENTO CUTANEO⁷

Orticaria
Esantema maculo-papulare
Rash vescicolare
Livaedo reticularis
Lesioni simil-geloni

di accesso a cure intensive è stato del 15%⁹. In una revisione di più di 7400 pazienti pediatrici affetti da COVID-19¹⁰ solo il 2% ha presentato sintomatologia severa con dispnea e/o ipossiemia, mentre solo lo 0,7% è risultato affetto da COVID-19 in forma critica. In questo studio, il tasso di mortalità è risultato dello 0,08%, inferiore al 0,28% riportato in una metanalisi su più di 11.000 bambini con SARS-CoV-2¹¹.

Nella Tabella II sono riportate le percentuali di pazienti sintomatici, tasso di ospedalizzazione, tasso di accesso a cure intensive e tasso di mortalità nei pazienti pediatrici.

Recentemente negli Stati Uniti è stato riportato un tasso di ospedalizzazione in crescita legato alla diffusione della variante Delta, che, tuttavia, non ha determinato un aumento di casi di COVID-19 grave o critico, richiedenti l'accesso alle cure intensive o la necessità di ventilazione meccanica¹².

Il quadro clinico tipico per l'età pediatrica del COVID-19 è la sindrome infiammatoria multisistemica da coronavirus 2019 (MIS-C). La MIS-C è caratterizzata dalla presenza di febbre, segni sistemici di infiammazione, *rash* o flogosi della congiuntiva o del faringe, interessamento grave cardiaco, renale, neurologico,

mentre non comprende l'interessamento esclusivo polmonare¹³ (Tab. III).

I bambini con specifiche comorbidità hanno un rischio aumentato di ricovero, di decorso complicato e di decesso. Kim et al.¹⁴ hanno riscontrato la presenza di almeno una comorbidità in quasi il 40% dei bambini ricoverati. Analogamente, Bixler et al.¹⁵ hanno analizzato le caratteristiche dei pazienti pediatrici deceduti a causa del COVID-19, riportando la presenza di almeno una comorbidità nel 75% di essi. Nella Tabella IV sono descritte le più frequenti comorbidità associate all'ospedalizzazione e alla mortalità riportate da questi due autori e tra questi sono inclusi 2 fattori di rischio tipici del paziente oncologico come l'immunosoppressione e la diagnosi di tumore.

L'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente pediatrico oncoematologico

Fin dall'inizio della pandemia era chiaro che i pazienti oncologici potevano rappresentare una popolazione a particolare rischio di morbilità e mortalità da SARS-CoV-2/COVID-19. Questo per vari motivi, come la

Tabella II. Decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente pediatrico.

	Bambini/adolescenti	Bibliografia
% Pazienti sintomatici	80%	8
Tasso di ospedalizzazione (% dei sintomatici)	2,5-4,1%	8
Tasso di accesso a cure intensive (% dei ricoverati)	15%	9
Tasso di mortalità	0,08%-0,28	10-11

Tabella III. Criteri diagnostici WHO della Sindrome multisistemica infiammatoria nei bambini e negli adolescenti.

Bambini e adolescenti \leq 21 anni con febbre $>$ 3 giorni
E due dei seguenti: - <i>Rash</i> o congiuntivite bilaterale non purulenta o segni di infiammazione muco-cutanea (bocca, mani, piedi) - Ipotensione o <i>shock</i> cardiogeno, disfunzione miocardica, pericardite, valvulite o anomalie coronariche (incluse evidenze ecocardiografiche o elevazione della Troponina/NT-proBNP) - Compromissione renale o neurologica -Evidenza di coagulopatia (alterazione PT, PTT, D-Dimero) -Sintomi gastrointestinali acuti (diarrea, vomito o dolore addominale)
E Aumento dei <i>marker</i> di infiammazione quali VES, PCR, Procalcitonina, ferritina, interleuchina-6
E Non altre evidenti cause infettive di infiammazione, inclusa la sepsi batterica e <i>shock syndrome</i> da stafilococco o streptococco
E Evidenza di COVID-19 (RT-PCR, test antigenico, sierologia positiva) all'esordio dei sintomi o nelle 4 settimane precedenti o contatto con paziente con COVID-19 nelle 6 settimane precedenti

maggior suscettibilità dei pazienti immunodepressi alle infezioni respiratorie di comunità, la compromissione dell'immunità innata durante i trattamenti oncologici di chemioterapia e radioterapia, l'immunosoppressione necessaria per le procedure trapiantologiche e la necessità di accesso frequente alle strutture ospedaliere per visite e cure. Inoltre, l'alta contagiosità del virus rappresentava un rischio per il contenimento della diffusione dell'infezione all'interno dei reparti oncoematologici.

Nei centri della rete dell'Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) sono stati subito messi in atto i provvedimenti necessari per mantenere i reparti di cura liberi dal COVID-19, come il *triage* pre-accesso in ospedale per febbre e infezione respiratoria o per contatto con soggetti COVID-19, i percorsi separati per pazienti COVID-19, l'informazione sui genitori e pazienti, l'implementazione delle misure igieniche (lavaggio/pulizia mani) e dei dispositivi di protezione individuale (maschera, visiera, guanti) per operatori, pazienti e familiari¹⁶. Un aspetto inizialmente dibattuto è stato lo *screening* dei pazienti asintomatici prima di ricoveri per chemioterapia, anestesia o sedazione per interventi chirurgici o procedure invasive o diagnostiche, motivato sia dalla incertezza sul ruolo del paziente asintomatico nella diffusione dell'infezione, sia dalla carenza di test diagnostici. In uno studio francese su pazienti pediatriche testati al momento del ricovero in ospedale, il 45% dei pazienti positivi alla ricerca di SARS-CoV-2 mediante tampone nasofaringeo era asintomatico con una carica virale a livello nasofaringeo paragonabile a quella dei pazienti sintomatici. Questo confermava la possibilità di trasmissione e la contagiosità dei pazienti anche in fase presintomatica¹⁷.

Nel periodo 20 febbraio - 19 aprile 2020, corrispondente al primo picco pandemico in Italia, 14 centri AIEOP hanno effettuato uno studio di *screening* prima del ricovero ospedaliero o anestesia/sedazioni per procedure o intervento in pazienti asintomatici. Su 334 tamponi nasofaringei eseguiti in 247 pazienti, 10 (3%) sono risultati positivi. Questo ha permesso di identificare potenziali fonti di contagio pre-ricovero, attuare la quarantena dei pazienti e posticipare la chemioterapia¹⁸. Lo *screening* mediante tampone nasofaringeo di tutti i pazienti che accedono in ospedale per chemioterapia o per procedure richiedenti l'anestesia è successivamente diventato una pratica obbligatoria.

Un altro aspetto incerto era l'impatto clinico dell'infezione SARS-CoV-2 nei pazienti oncoematologici per cui è stato condotto uno studio retrospettivo relativo ai primi mesi del picco pandemico. Nel periodo 23 febbraio-24 aprile 2020 sono stati diagnosticati 29 casi di pazienti con SARS-CoV-2/COVID-19 in 13 centri AIEOP. Si trattava di pazienti in chemioterapia o immunoterapia (26) o dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche (3), con una età mediana di 7 anni (*ran-*

ge, 0-16), affetti da leucemia o linfoma (19) o tumore solido o altro (10). I pazienti asintomatici sono stati 18 (62%), mentre 11 pazienti hanno presentato sintomi perlopiù lievi (7) o moderati (4); di questi 4 pazienti, tre hanno avuto un interessamento polmonare, ma nessun paziente ha necessitato di terapia intensiva o ventilazione invasiva. Complessivamente 15 pazienti (58%) sono stati ospedalizzati per osservazione o cure. Nei 26 pazienti in chemioterapia, 16 hanno posticipato il trattamento per la quarantena per una mediana di 26 giorni (*range*, 15-68), 2 pazienti hanno proseguito la chemioterapia con una riduzione della dose, mentre 8 pazienti asintomatici hanno continuato la chemioterapia¹⁹.

L'esito dell'infezione SARS-CoV-2 del primo picco pandemico osservato nei centri AIEOP può essere confrontato con i risultati di una revisione sui casi mondiali riguardanti i pazienti pediatriche oncoematologici pubblicati fino a ottobre 2020. Sono stati identificati 226 casi, età mediana di 7 anni, riportati in 33 studi. Il 30% dei casi è risultato asintomatico mentre le forme di gravità moderata sono state il 4,3% e le forme gravi sono state il 9,6%. L'ospedalizzazione è stata riportata nel 47% dei pazienti, mentre il ricovero in terapia intensiva è stato necessario nel 10,3% (pari al 21,9% dei pazienti ospedalizzati). La mortalità dovuta al COVID-19 è stata del 4,9% pari all'11,5% dei pazienti ospedalizzati²⁰. Da questi dati è evidente che l'impatto del COVID-19 può essere significativo in termini di ospedalizzazione e mortalità in questa categoria di pazienti. La discrepanza rispetto ai dati AIEOP, dove è stato registrato un decorso più benigno, è ascrivibile anche al diverso livello socioeconomico dei vari paesi che può influenzare significativamente l'accesso all'ospedale, l'organizzazione sanitaria sul territorio, la disponibilità di letti ospedalieri e letti per le cure intensive, l'accesso ai farmaci e la velocità di risposte efficaci a situazioni d'emergenza.

Recentemente sono stati riportati i dati di un registro mondiale a cui hanno aderito volontariamente 131 Centri di oncoematologia pediatrica di 45 diversi paesi. Nel periodo 15 aprile 2020 - 1 febbraio 2021 sono stati inseriti 1520 pazienti pediatriche con SARS-CoV-2/COVID-19, di cui 1319 (87%) con un *follow-up* minimo di 30 giorni. Il 30,5% dei pazienti era asintomatico mentre il 67,4% è stato ospedalizzato. Il 55,8% ha modificato il trattamento oncologico in corso in seguito all'infezione. Le forme gravi o gravissime di COVID-19 sono state il 19,9% mentre la mortalità dovuta al COVID-19 è stata del 3,8%. In analisi multivariata, i fattori di rischio per un decorso grave o gravissimo del COVID-19 sono stati il reddito pro-capite basso o medio-basso del Paese (in accordo con i dati della banca mondiale), l'età 15-18 anni, la linfopenia < 300/mmc, la neutropenia < 500/mmc e la necessità di cure intensive. I fattori che, invece, sono stati associati alla modifica del trattamento oncologico in corso sono stati il reddito medio-alto pro-capite del Paese, la diagnosi di

tumore ematologico (rispetto alla diagnosi di tumore solido), la presenza di uno o più sintomi alla diagnosi di COVID-19 e la presenza di una o più comorbidità²¹. Anche in questo studio viene dimostrato come il reddito medio pro-capite, oltre ai parametri clinici, possa influenzare in modo significativo l'impatto della pandemia sugli esiti clinici: vi è infatti un rischio relativo di COVID-19 grave o critico di 5,8 volte superiore nei paesi a reddito basso o medio-basso, rispetto a quelli a reddito alto. Tale dato è da interpretare come un indice indiretto dell'importanza delle risorse di un paese per fronteggiare in modo efficace l'emergenza pandemica. Le risorse del paese infatti condizionano l'organizzazione sanitaria a livello ospedaliero e territoriale, la facilità di accesso dei pazienti in ospedale (infrastrutture) e la disponibilità di cure ospedaliere e intensive (numero di posti letto per mille abitanti). L'impatto complessivamente limitato del COVID-19 nell'esperienza dei centri AIEOP è confermato anche da una recente revisione dei casi diagnosticati durante la seconda-terza ondata in Italia e raccolti dal 1 giugno 2020 al 31 maggio 2021. Sono stati raccolti 151 casi in 24 centri AIEOP (16 al Nord, 2 al Centro, 6 al Sud e Isole). Il 55% dei pazienti era affetto da leucemia o linfoma, il 28% da tumore solido, il 2% da Istiocitosi e il 15% era costituito da pazienti dopo trapianto di cellule staminali allogeniche (18 pazienti) o autologhe (8 pazienti). Il 44% dei casi è stato sintomatico, di questi un caso con MIS-C. La sospensione della chemioterapia è stata eseguita nel 57% per una mediana di 15 giorni (*range*, 1-44), mentre l'ospedalizzazione è stata attuata nel 33% dei casi. Un supporto di ossigeno è stato necessario nel 7% dei casi (20% se si considerano solo i sintomatici), mentre il ricorso alla terapia intensiva è stato necessario nel 3% (10% se si considerano solo i sintomatici). Dopo un *follow-up* mediano di 58 giorni (*range* 1-238) nessun paziente è deceduto per COVID-19 e solo un decesso è stato registrato per progressione di malattia²².

Principi di trattamento

Fin dall'inizio della pandemia, molti farmaci sono stati utilizzati nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19: alcuni di questi, quali l'idrossiclorochina, il lopinavir/ritonavir e l'azitromicina si sono dimostrati non efficaci in vari studi randomizzati condotti su lar-

ga scala. Questi farmaci, a oggi, non sono più raccomandati.

Il caposaldo del trattamento è rappresentato dalla terapia di supporto, quale la somministrazione di fluidi e di elettroliti, il supporto nutrizionale, il supporto respiratorio con la somministrazione di ossigeno o con sistemi di ventilazione non-invasiva o invasiva, il supporto cardiocircolatorio con l'utilizzo di inotropi, il supporto della funzione renale e infine il trattamento antibiotico in caso di sovrainfezione batterica e fungina. Queste indicazioni, valide per il paziente adulto, sono confermate anche in ambito pediatrico²³.

Il trattamento del COVID-19 è in continua evoluzione sia per l'utilizzo ottimale di vecchi farmaci, sia per l'autorizzazione di nuovi farmaci. I farmaci che a oggi si sono dimostrati efficaci nel prevenire il COVID-19, migliorare la sopravvivenza dei pazienti o ridurre la gravità del COVID-19 sono: gli steroidi, in particolare il desametasone, gli anticorpi monoclonali anti-*spike* (banlavitimab + etesevimb, carisivimb + imdevivab, sotrivumab), gli antivirali (remdesivir, molnupiravir), i biologici antinfiammatori (anti-IL6: tocilizumab, sarilumab; anti-IL1 anakinra), immunosoppressori (inibitori di JAK baracitinib, tofacitinib). L'efficacia del plasma iperimmune è controversa e sembra essere limitata all'uso precoce (entro 72 ore) rispetto all'inizio dei sintomi^{24,25}. Per tutti questi trattamenti vi è una limitata esperienza pediatrica e nel paziente oncoematologico in genere, per cui il loro utilizzo non è da considerarsi routinario, ma limitato a decisioni personalizzate sul singolo paziente o nell'ambito di protocolli sperimentali.

Recentemente, la nona edizione dell'*European Conference on Infectious Disease in Leukemia and Stem Cell Transplant* (ECIL 9) ha proposto le linee guida per il trattamento del paziente oncoematologico con COVID 19, basandosi soprattutto su dati degli studi condotti sulla popolazione generale (https://www.ecil-leukaemia.com/images/resources/2022/ECIL_9_-_COVID_-_Therapy_-_final_Recommendations.pdf).

I cardini della terapia sono l'individuazione e il trattamento precoce dei soggetti più a rischio di evoluzione grave del COVID-19, l'uso degli antivirali in fase precoce, l'uso di farmaci biologici ad attività antinfiammatoria o di immunosoppressori nei soggetti con COVID-19 grave o critico.

Tabella IV. Comorbidità associate a ospedalizzazione e a mortalità nel paziente pediatrico affetto da COVID-19.

Comorbidità associate a ospedalizzazione ¹⁴	Comorbidità associate a decesso ¹⁵
<ul style="list-style-type: none"> • Obesità 38% • Malattie polmonari croniche 18% • Prematurità (EG < 37 settimane) 15,4% • Malattie neurologiche 14% • Immunosoppressione 5,4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma 28% • Obesità 27% • Malattie neurologiche e dello sviluppo 22% • Malattie cardiovascolari 18% • Tumori o disordini del sistema immunitario 14% • Diabete mellito 9,1%

Tabella V. Indicazioni della Conferenza ECIL-9 in base all'esposizione al SARS-CoV-2 o alla presentazione clinica del COVID-19.

	Profilassi pre-esposizione	Profilassi post-esposizione	COVID-19 lieve	COVID-19 moderato	COVID-19 grave	COVID-19 critico
Presenza di sintomi COVID-19	No	No	Paucisintomatico, ambulatoriale	Ospedalizzato, interessamento polmonare senza O2 dipendenza	Ospedalizzato, Sat O2 < 94%-90%, dispnea, O2 dipendenza	ARDS, shock, sepsi, ventilazione meccanica
	Vaccino o Monoclonale/i anti-spike	Monoclonale/i anti-spike	Monoclonale/i anti-spike oppure plasma iperimmune antivirale (remdesivir, molnupiravir) Interferon 1B, aerosol	Desametasone Remdesivir Plasma iperimmune se peggioramento: anti-IL6 (tocilizumab, sarilumab) o anti-IL1 (anakinra) o anti-JAK (baracitinib, tofacinib)	Desametasone Remdesivir Plasma iperimmune Anticoagulanti se peggioramento: anti-IL6 (tocilizumab, sarilumab) o anti-IL1 (anakinra) o anti-JAK (baracitinib, tofacinib)	Desametasone Remdesivir Plasma iperimmune Anticoagulanti se peggioramento: anti-IL6 (tocilizumab, sarilumab)

La Tabella V riassume le principali indicazioni terapeutiche dell'ECIL 9.

In conclusione il trattamento dei pazienti oncoematologici affetti da COVID-19 si basa prevalentemente sulla terapia di supporto a cui si possono aggiungere, su base personalizzata, il remdesivir, somministrato precocemente nei pazienti non gravi durante la fase viremica; il plasma immune o gli anticorpi monoclonali anti-spike dopo esposizione o in fase precoce di malattia in categorie di pazienti considerati fragili e a maggior rischio di evoluzione grave; il desametasone, l'eparina e i farmaci biologici antinfiammatori o immunosoppressori nei pazienti con COVID-19 grave o critico.

Per quanto riguarda invece il trattamento della MIS-C, l'evidenza che emerge dagli studi pubblicati, pur con la limitazione della natura retrospettiva, mostrano una maggiore efficacia, nel ridurre la disfunzione miocardica, lo shock e la necessità di supporto inotropo o di altre terapie, del trattamento combinato di immunoglobuline e steroidi rispetto alla monoterapia con immunoglobuline o steroide^{26,27}.

Vaccinazione anti-SARS-CoV-2

L'infezione SARS-CoV-2 in ambito pediatrico, oltre

all'aspetto puramente clinico, comporta l'isolamento sociale e l'interruzione della frequenza scolastica. Inoltre, i bambini possono fungere da vettori all'interno della società e quindi porre a maggior rischio la popolazione adulta e anziana o le categorie più fragili. Per tale motivo, la vaccinazione, introdotta su larga scala nell'adulto e nell'anziano a partire dal 2021, rappresenta uno strumento importante di prevenzione anche nella popolazione pediatrica. Nell'ambito dei pazienti oncoematologici la vaccinazione è raccomandata per tutti i pazienti con immunodepressione primitiva (ad esempio con immunodeficienza comune variabile, sindrome di Wiskott Aldrich, sindrome di Di George, o altre forme) o secondaria (ad esempio con terapia cronica con steroidi ad alte dosi, terapia con farmaci biologici che riducono la risposta immunitaria, splenectomia o asplenia funzionale), nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche entro il 3°-6° mese dal trapianto oppure in trattamento per malattia cronica del trapianto contro l'ospite o entro i 2 anni dal trapianto, nei pazienti sottoposti a terapia cellulare con cellule T esprimenti un recettore chimerico antigenico (CAR-T), nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico o immunosoppressivo entro i 6 mesi dalla sospensione delle cure. In que-

sti pazienti è attesa una ridotta risposta anticorpale rispetto al soggetto sano ma, considerato il maggior rischio di progressione a COVID-19 grave o critico e di mortalità da COVID-19, il profilo rischio/beneficio della vaccinazione viene ritenuto comunque favorevole in termini di protezione del paziente. L'assenza di una risposta anticorpale alla vaccinazione è stata osservata solo nei pazienti sottoposti a terapie dirette contro i linfociti B, in particolare i pazienti trattati nei 6 mesi precedenti con anticorpi monoclonali anti-CD20 (esempio il rituximab). Per questi pazienti si raccomanda di aspettare almeno 6 mesi dalla fine del trattamento prima di procedere con la vaccinazione.

Allo stato attuale, sono disponibili i dati di sicurezza, immunogenicità ed efficacia per i soggetti di età 12-17 anni e, recentemente, 5-11 anni, solo per i vaccini a mRNA.

In uno studio su 2260 soggetti, di età 12-15 anni, randomizzati 1:1 a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA BNT162b a distanza di 21 giorni o placebo, l'efficacia è stata del 100%. Gli effetti collaterali sono stati in linea con quelli osservati nella popolazione adulta e complessivamente di gravità lieve o moderata come il dolore nel sito di iniezione (69-86%), la debolezza (60-66%), la cefalea (50-65%)²⁸. Un riassunto dei dati di sicurezza ed efficacia per i 2 vaccini a mRNA disponibili (Pfizer/BioNTech-Comirnaty®, Moderna-Spikevax®²⁹) per la fascia di età 12-17 anni è riportato in Tabella VI.

Dati retrospettivi recenti di *real life* hanno mostrato che l'efficacia del vaccino BNT162b Pfizer-BioNTech® è risultata pari al 93%. L'analisi ha interessato 179 pazienti di età 12-17 anni, ospedalizzati per COVID-19; di questi solo 6 risultavano, in anamnesi, vaccinati con il vaccino a mRNA BNT162b Pfizer-BioNTech®, mentre 173 non erano vaccinati. Nessuno dei 6 pazienti vaccinati ha avuto necessità di ricovero in terapia intensiva mentre il decorso dei 173 pazienti non vaccinati è

stato più complicato: 77 (44,5%) hanno necessitato di accesso alla terapia intensiva, 21 (11,7%) sono stati sottoposti a ventilazione meccanica per insufficienza respiratoria grave, 7 (4%) sono stati sottoposti a ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) e 2 pazienti sono deceduti³⁰.

Recentemente, la *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti ha rilasciato l'autorizzazione per l'uso emergenziale del vaccino a mRNA BNT162b Pfizer-BioNTech® anche per la fascia di età di 5-11 anni, sulla base dei dati di uno studio randomizzato in corso negli Stati Uniti, Spagna, Finlandia, Polonia che ha arruolato 4700 soggetti. La dose di mRNA messaggero usata in questo studio pediatrico è stata di 10 microgrammi invece dei 30 microgrammi usati negli studi con soggetti di età ≥ 12 anni. L'analisi ha mostrato che, a distanza di 7 giorni dalla seconda dose, l'efficacia del vaccino è stata del 90,7% con 3 casi di COVID-19 in 1305 soggetti vaccinati contro 16 casi di COVID-19 in 663 soggetti che avevano ricevuto il placebo. Inoltre, i dati di sicurezza su più di 4.600 soggetti (3.100 con vaccino, 1.538 con placebo), di cui 1.444 vaccinati da almeno 2 mesi dopo la seconda dose, hanno mostrato che gli effetti collaterali sono stati generalmente di gravità da lieve a moderata, limitati in genere ai due giorni successivi alla vaccinazione e più frequenti dopo la seconda dose rispetto alla prima. Gli effetti indesiderati comunemente riportati sono stati: dolore al sito di iniezione (dolore al braccio), arrossamento e gonfiore, affaticamento, mal di testa, dolori muscolari e/o articolari, brividi, febbre, linfonodi ingrossati, nausea e diminuzione dell'appetito. L'immunogenicità del vaccino è stata analizzata confrontando i dati di risposta immunitaria in 264 partecipanti a questo studio con quella di un gruppo di controllo di 253 soggetti di età compresa tra 16 e 25 anni che avevano ricevuto due dosi di vaccino in uno studio precedente e le risposte immunitarie sono risultate paragonabili

Tabella VI. Riassunto dei dati di sicurezza ed efficacia del vaccino BNT162b2 (Pfizer-BioNTech®) e mRNA-1273® (Moderna) negli adolescenti.

	Vaccino BNT162b2 ²⁸	mRNA-1273 ²⁹
Età	12-15 anni	12-17 anni
Numero arruolati	2600	3732
Rapporto vaccino/ placebo	1:1	2:1
Eventi avversi	Dolore sede di iniezione 79-86% Stanchezza 60-66% Cefalea 55-65%	Dolore in sede di iniezione 93-92% Cefalea 44-70% Stanchezza 48-68%
Eventi avversi seri	Nessuno	Nessuno
Casi COVID-19 vaccinati/ placebo	0 nei vaccinati 16 nei placebo	0 nei vaccinati 4 nei placebo
Efficacia	100%	93,3%

(<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>). In Italia, la vaccinazione COVID-19 per la fascia di età 5-11 anni è approvata da dicembre 2021.

Nei pazienti oncoematologici e immunodepressi è prevista una terza dose di vaccino una volta completato il ciclo vaccinale con 2 dosi di vaccino a mRNA. La terza dose di vaccino è definita come 1) *extended dose*, oppure 2) *booster dose*. L'*extended dose* è una dose aggiuntiva somministrata ad almeno 4 settimane dalla seconda dose vaccinale nei pazienti appartenenti a quelle categorie fragili in cui è nota una ridotta risposta anticorpale. Nei pazienti oncoematologici in trattamento, nei pazienti trapiantati, nei pazienti immunosoppressi o affetti da immunodeficienza vi è pertanto l'indicazione a ricevere una terza dose a distanza di almeno 28 giorni dal completamento del ciclo vaccinale. Al momento, l'unico vaccino che ha ricevuto l'autorizzazione per una terza dose per i pazienti 12-17 anni è il vaccino a mRNA BNT162b Pfizer-BioNTech®.

La dose *booster* è invece una terza dose somministrata ad almeno 6 mesi dopo il completamento del ciclo vaccinale al fine di contrastare il declino, con il tempo, della risposta anticorpale in soggetti con sistema immunitario normale e di età ≥ 18 anni. La dose *booster* è prioritaria particolarmente nei soggetti appartenenti a categorie ad alto rischio di esposizione al contagio, come ad esempio il personale sanitario, ma è da raccomandare anche ai genitori e familiari stretti di pazienti fragili^{31,32}.

Nonostante il profilo di sicurezza e tollerabilità dei vaccini a mRNA sia favorevole, è stata riportata, come rara complicanza, la miocardite, soprattutto nei soggetti maschi adolescenti o giovani adulti. Un recente studio israeliano³³ ha mostrato che l'incidenza di miocardite, seppur bassa, risulta aumentata nei soggetti maschi di 16-19 anni che hanno ricevuto il vaccino a mRNA BNT162b2r (8.62 eventi/100.000). Il rischio relativo di sviluppare miocardite è stato di 5,34 per l'intera popolazione e fino a 13,6 nei maschi

tra 16 e 19 anni. Da notare che dopo infezione SARS-CoV-2 la complicanza miocardite è maggiore, 11,54 eventi/100.000 persone. La presentazione clinica della miocardite dopo vaccinazione è stata generalmente lieve con risposta al trattamento conservativo o sintomatico.

A differenza dei vaccini a vettore adenovirale (AstraZeneca/VaxZevria® e Janssen/COVID-19®), nei vaccini a mRNA non è stata riportata la complicanza grave di trombosi/trombocitopenia indotta da vaccino (*Virus-induced Thrombosis and Thrombocytopenia-VIIT*). Sono stati riportati, invece, casi di piastrinopenia immune comparsi nelle prime 2 settimane dopo la vaccinazione (in genere la prima dose): 17 casi negli Stati Uniti nel periodo gennaio-febbraio 2021 in cui sono stati vaccinati 20 milioni di persone³⁴. La piastrinopenia immune è riportata anche per altre vaccinazioni, ad esempio 1:40.000 bambini vaccinati per morbillo-rosolia-parotite, ma la rarità degli eventi registrati non permette la distinzione tra evento indotto dalla vaccinazione (rapporto causale) ed evento coincidente con la vaccinazione (rapporto casuale), in quanto la piastrinopenia immune si manifesta nella popolazione pediatrica o adulta anche al di fuori di ogni correlazione temporale con le vaccinazioni.

Questi aspetti sottolineano l'importanza della sorveglianza sulla popolazione, dopo l'autorizzazione di ogni nuovo farmaco, per identificare gli effetti collaterali rari, che hanno un'incidenza inferiore a 1:100.000-1:1.000.000, di difficile rilevamento negli studi autorizzativi dove viene valutato un numero più limitato di soggetti.

In attesa di poter estendere la vaccinazione all'intera popolazione pediatrica, è raccomandata la vaccinazione dei genitori, dei familiari stretti e della popolazione adulta. In questo modo si può contribuire indirettamente a ridurre la circolazione del virus nelle fasce di età non coperte dalla vaccinazione, che è un obiettivo importante soprattutto per le categorie di pazienti pediatriche con comorbidità o malattie croniche.

Bibliografia

- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Lee P-I, Hu Y-L, Chen P-Y, et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi 2020;53:371-372. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson K N, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22 - May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:759-765. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
- Samuel S, Friedman RA, Sharma C, et al. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm* 2020;17:1960-1966. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.033>
- Wu L, O'Kane AM, Peng H, et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: from molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol* 2020;178:114114. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114114>
- Ray STJ, Abdel-Mannan O, Sa M, et al.; CoroNerve study group. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5:631-641. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00193-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00193-0)
- Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al.; ESPD Group for the Skin Manifestations of COVID-19. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 1.

Box di orientamento

• Cosa sapevamo prima

Dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2, la morbilità e la mortalità in età pediatrica è risultata inferiore rispetto all'adulto e all'anziano. Il decorso dell'infezione SARS-CoV-2 in pediatria è stato in genere favorevole e i casi pediatrici di ricovero ospedaliero con necessità di supporto intensivo sono stati la minoranza.

• Cosa sappiamo adesso

L'infezione da SARS-CoV-2 ha avuto un impatto limitato nei pazienti oncoematologici che rimangono, comunque, più suscettibili a sviluppare forme sintomatiche, anche gravi, note come malattia da coronavirus 2019 o COVID-19. Il quadro clinico della Sindrome multisistemica infiammatoria, caratteristico dell'età pediatrica, è stato invece riportato raramente nei pazienti oncoematologici affetti da COVID-19.

• Per la pratica clinica

Durante la pandemia, le misure di prevenzione della diffusione e del contagio sono state fondamentali per ridurre il rischio di SARS-CoV-2 nei pazienti in cura per tumore o sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. A queste si è aggiunta, nel corso del 2021, la vaccinazione che ha dimostrato di ridurre la mortalità e l'ospedalizzazione dei soggetti positivi e di prevenire l'infezione nei soggetti esposti al contagio. Tra i vaccini approvati in Europa, solo i vaccini a mRNA hanno l'indicazione per la fascia di età ≥ 12 anni e la fascia di età 5-11 anni. Inoltre, la protezione dei soggetti pediatrici oncologici, richiede la copertura vaccinale dei genitori, dei familiari stretti, dei *caregiver* e dell'intera popolazione generale.

Clin Exp Dermatol 2021;46:444-450. <https://doi.org/10.1111/ced.14481>

8. Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol* 2021;93:1057-1069. <https://doi.org/10.1002/jmv.26398>
9. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al.; ISARIC4C Investigators. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3249>
10. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. Correction to: SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021;180:2343. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03961-z>
11. Wang J-G, Zhong Z-J, Mo Y-F, et al. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:1146-1157. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24685
12. Siegel DA, Reses HE, Cool Aj, et al. Trends in COVID-19 cases, emergency department visits and hospital admission among children and adolescents aged 0-17 years-United States, August 2020 - August 2021. *Morbidity and mortality weekly report*. September 10, 2021/70:1249-1254.
13. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2021;39:3037-3049. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.054>
14. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al.; COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1081-1088. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e3>
15. Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al.; Pediatric Mortality Investigation Team. SARS-CoV-2-associated deaths among persons aged <21 years - United States, February 12 - July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1324-1329. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e4>
16. Balduzzi A, Brivio E, Rovelli A, et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a pediatric transplant and hemato-oncology center embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. *Estote parati*. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:1900-1905. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0895-4>
17. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, et al. Systematic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 screening at hospital admission in children: a French prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2021;72:2215-2217. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1044>
18. Cesaro S, Compagno F, Zama D, et al. Screening for SARS-CoV-2 infection in pediatric oncology patients during the epidemic peak in Italy. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28466. <https://doi.org/10.1002/pbc.28466>
19. Bisogno G, Provenzi M, Zama D, et al. Clinical characteristics and outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Italian pediatric oncology patients: a study from the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:530-534. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa088>
20. Meena JP, Kumar Gupta A, Tanwar P, et al. Clinical presentations and outcomes di pazienti più a rischio di decorso severo, in particolare quelli con determinate comorbidità.

****I periodici report americani sui nuovi casi di infezione da SARS-CoV-2 consentono una valutazione puntuale della situazione, ma anche una analisi retrospettiva all'interno di particolari categorie di pazienti. Attraverso questa osservazione è stato possibile riscontrare un aumento dell'ospedalizzazione pediatrica legato alla variante Delta.**

****Più ampia casistica di pazienti pediatrici deceduti per COVID-19. Da questa analisi è stato possibile ottenere importanti informazioni sulle categorie**

- of children with cancer and COVID-19: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e29005. <https://doi.org/10.1002/pbc.29005>
21. Mukkada S, Bhakta N, Chantada GL, et al.; Global Registry of COVID-19 in Childhood Cancer. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCC): a cohort study. *Lancet Oncol* 2021;S1470-2045(21)00454-X. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00454-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00454-X)
- **Raccolta mondiale di casi di COVID-19 in pazienti in trattamento per cancro attivo, consente di portare alla luce la particolare fragilità di questi pazienti, nonché la grande discrepanza di outcome tra paesi a basso e alto reddito.**
22. Baretta V, Colombini A. Infezione da SARS-COV-2: analisi della seconda e terza ondata nei Centri di oncoematologia pediatrica italiani – Gruppo di Lavoro Infezioni AIEOP. Abstract 007. XLVI Congresso Nazionale AIEOP, 3-8 ottobre 2021.
23. Irfan O, Muttalib F, Tang K, et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021;2020-321385. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321385>
24. Franchini M, Liumbruno GM. Convalescent plasma for the treatment of severe COVID-19. *Biologics* 2021;15:31-38. <https://doi.org/10.2147/BTT.S272063>
25. Focosi D, Franchini M. Potential use of convalescent plasma for SARS-CoV-2 prophylaxis and treatment in immunocompromised and vulnerable populations. *Expert Rev Vaccines* 2021;1-8. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1932475>
26. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al.; Overcoming COVID-19 Investigators. Multisystem inflammatory syndrome in children – initial therapy and outcomes. *N Engl J Med* 2021;385:23-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102605>
- **Prima analisi retrospettiva su un consistente numero di pazienti (518) affetti da MIS-C, che ha consentito di valutare la migliore efficacia del trattamento combinato tra immunoglobuline e steroidi rispetto alle sole immunoglobuline.**
27. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al.; French COVID-19 Paediatric Inflammation Consortium. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA* 2021;325:855-864. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694>
28. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021;385:239-250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>
- **Analisi di efficacia e sicurezza del vaccino Pfizer-BioNTech® nel paziente adolescente, riportante efficacia straordinaria e solo limitati effetti collaterali.**
29. Ali K, Berman G, Zhou H, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109522> [Epub Ahead of Print]
30. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA® vaccination against COVID-19 hospitalization among person aged 12-18 years - United States, June-September 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2021;Oct 19.
31. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>
32. Mbaeyi S, Oliver SE, Collins J, et al. The Advisory Committee on immunization practices' interim recommendations for additional primary and booster doses of COVID-19 vaccines – United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; Oct 29. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7044e2>
33. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;Oct 6. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109730> [Epub Ahead of Print]
34. Lee EJ, Beltrami Moreira M, Al-Samkari H, et al. SARS-CoV-2 vaccination and immune thrombocytopenia in de novo and pre-existing ITP patients. *Blood* 2021;Sep 29;blood.2021013411. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013411> [Epub Ahead of Print]

Corrispondenza

Federico Mercolini

Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano, via L. Böhler 5, 39100 Bolzano. E-mail: federico.mercolini@sabes.it