

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Aprile 2002

numero 4

APPUNTI DI TERAPIA

Le vaccinazioni nei soggetti che debbono ricevere o che hanno ricevuto un trapianto di organo solido

a cura di Giorgio Bartolozzi

Si pensa che dal 1954, anno in cui venne eseguito il primo trapianto renale siano stati praticati oltre 600.000 trapianti di organo solido in tutto il mondo: negli ultimi anni i miglioramenti della tecnica chirurgica e nel trattamento immunosoppressivo hanno migliorato notevolmente la sopravvivenza e la qualità di vita dei trapiantati. La sopravvivenza dell'organo trapiantato a 1 e a 5 anni ha raggiunto rispettivamente il 90 e il 70%.

Purtroppo le malattie infettive limitano questi successi; esse sono acquisite più facilmente e assumono un decorso più grave a causa del trattamento immuno-soppressivo, e possono condurre anche al rigetto del trapianto.

I vaccini, che si sono dimostrati efficaci e sicuri nei soggetti immuno-competenti, si sono dimostrati utili anche nei soggetti trapiantati. Tuttavia lo sviluppo di una buona risposta anticorpale, dopo la vaccinazione, non deve essere considerato come un sinonimo di protezione, almeno non per tutti i vaccini.

Quando possibile i candidati a un trapianto di organo solido debbono essere immunizzati prima del trapianto.

L'immunizzazione dopo il trapianto non deve essere comunque fatta entro i primi 6 mesi dal trapianto, perché durante questo periodo vi può essere un aumentato rischio di disfunzione dell'organo trapiantato e perché il trattamento immuno-soppressivo ad alte dosi può inibire un'adeguata risposta immune: ciclosporina A, tacrolimus, corticosteroidi, azatioprina, sirolimus e altri

Corticosteroidi

- Immunosoppressione di base

- Terapia a bolo per il rigetto acuto

- Modificazione della presentazione e della trasformazione dell'antigene

- Inibizione della IL-1, IL-2, THFalfa, - INFgamma, NFkappaB

- Azatioprina

- Immunosoppressione di base

- Analogo del nucleotidi purina -Inibizione delle cellule proliferanti rapidamente

- Inibitori della calcineurina (ciclosporina A, tacrolimus)

- Immunosoppressione di base

- Inibizione della calcineurina

- Inibizione del fattore nucleare di trascrizione delle cellule T attivate

- Inibizione della crescita IL-2 dipendente e dei linfociti attivati

- Inibizione diretta o indiretta delle cellule B

- Sirolimus

- Immunosoppressione di base

- Inibizione del DNA e della sintesi proteica -Inibizione di molte citochine

- Inibizione diretta o indiretta delle cellule B

- Micofenolato mofetil

- Immunosoppressione di base

- Inibizione della inosina monofosfato deidrogenasi, un enzima della sintesi de novo delle purine

- Blocco della inosina monofosfato

- Inibizione delle cellule T e B

Tabella n.2 Raccomandazioni per le vaccinazioni prima del trapianto (modificata)

Vaccino

Tipo di vaccino

N. di dosi

Intervallo fra le dosi

Intervallo per il richiamo

COMMENTO

Tetano-difterite

Anatossine DT, dT

3 dosi

4-6 settimane,

6-12 mesi dalla 2° dose

10 anni

Poliomielite

Vivo inattivato (IPV)

3

4-6 settimane,

6-12 mesi dalla 2° dose

Dopo 2 anni

Influenza

Split o subunità

2-1 dose*

1 mese*

1 anno*

Annualmente, all'inizio della stagione influenzale

Epatite B

HBsAg DNA ricombinante

3 dosi

3-4 dosi doppie**

4 settimane,

1-12 mesi dopo la 2°

4 settimane

Dosaggio anticorpale 1 mese dopo la 3°

1-3 dosi doppie

Se c'è risposta dopo la 3° dose non c'è bisogno di richiami

Controllo degli anticorpi dopo la 3° dose

Epatite A

Vaccino inattivato

2

6-12 mesi

10 anni

Pneumococco

Eptavalente coniugato < 3 anni

23-valente > 3 anni

4

1

1-2-3-12 mesi

> 5 anni

Hib

Vaccino coniugato

4 < 3 anni

1 > 3 anni

Varicella

Vivo attenuato (Oka)

1

2 > 13 anni

6 settimane

MPR

Virus vivi attenuati

1*

*In bambini al di sotto dei 9 anni due dosi, alla prima somministrazione, poi 1 dose ogni anno.

**Per pazienti in emodialisi o immunocompromessi

***Per i bambini è necessaria una seconda dose a 3-4 anni età

Non vi è dubbio che i farmaci immunosoppressivi, usati nei trapianti di organi solidi, interferiscono con le risposte immuni.

Le risposte delle cellule B agli antigeni richiedono la partecipazione dei linfociti T per contatto diretto e i segnali trasmessi attraverso le linfocine. Le risposte riguardano:

- la proliferazione clonale cellulare
- la generazione delle cellule della memoria
- la determinazione dello "switching" isotipico (IgM, IgG, IgA)
- le mutazioni somatiche necessarie per la maturazione del legame antigene-specifico (avidità)

Queste risposte riguardano sia la produzione delle cosiddette cellule B-2, responsabili delle tradizionali risposte delle cellule B, a livello della milza e dei linfonodi, sia la risposta delle cellule B, indipendente dalle cellule T con una seconda linea di cellule B (B-1a e B-1b) distribuite nella cavità peritoneale e pleurica.

I corticosteroidi modificano la presentazione e l'elaborazione dell'antigene e inibiscono la secrezione di alcune citochine, inclusa l'IL-1 e l'IL-2, il tumor necrosis factor alfa e l'interferon gamma, per cui viene bloccata la proliferazione delle cellule T, stimulate dall'antigene. L'azatioprina interferisce con il metabolismo delle purine e inibisce rapidamente le cellule proliferanti, come i linfociti T attivati. Essa interferisce anche con il riconoscimento dell'antigene, con l'aderenza e con la citotossicità cellulo-mediata.

La ciclosporina e il tacrolimus hanno azioni simili: inibiscono la crescita IL-2 dipendente e la differenziazione dei linfociti attivati. Influenzano quindi la crescita dei linfociti B sia per inibizione diretta sia per inibizione delle citochine IL-4 e IL-5 associate alle cellule T helper.

Il sirolimus, pur avendo una struttura simile a quella del tacrolimus, ha una differente modalità di azione. Esso forma un complesso con una proteina FK-legante e con il recettore TOR (target della rapamicina (sirolimus)). Questo complesso inibisce sia la duplicazione del DNA, sia la sintesi proteica per cui si arresta il ciclo cellulare allo stadio G1. Esso inibisce anche la sintesi di numerose citochine.

Vaccino N dosi Intervallo Richiamo Commento

Tetano-difterite

3

4 settimane, 6-12 mesi dalla 2° dose

< 7 anni dopo 4-5 anni

> 7 anni ogni 10 anni

Polio

3

4-6 settimane, 6-12 mesi dalla 2° dose

Dopo 2 anni

Influenza

2-1 dose*

1 mese*

1 anno*

Annualmente, all'inizio della stagione influenzale

Epatite B

3 dosi doppie

3-4 dosi doppie**

4 settimane, 1-12 mesi dopo la 2°

4 settimane

Dosaggio anticorpale 1 mese dopo la 3°, se < 10 UI/L 1-3 dosi doppie

Se c'è risposta dopo la 3° dose non c'è bisogno di richiami

Controllo degli anticorpi dopo la 3° dose

Epatite A

2

6-12 mesi

10 anni

Se manca 1 mese dopo la seconda dose una risposta anticorpale va eseguita una nuova dose

Pneumococco

<3 a. 4

> 3 a. 1

1-2-3-12 mesi

> 5 anni

Hib

4 < 3 anni

1 > 3 anni

Varicella

1

2 > 13 a.

6 settimane

MPR

1*

L'MPR

*In bambini al di sotto dei 9 anni due dosi, alla prima somministrazione, poi 1 dose ogni anno.

**Per pazienti in emodialisi o immunocompromessi

***Per i bambini è necessaria una seconda dose a 3-4 anni età

Bibliografia

Stark K, Günther M., Schönfeld C et al: Immunizations in solid-organ transplant recipients, Lancet 359:957-65, 2002