

Le vaccinazioni nei bambini oncoematologici durante e dopo la chemioterapia

GRUPPO DI LAVORO TERAPIA DI SUPPORTO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA (AIEOP)
SIMONE CESARO¹ (Coordinatore del progetto), STEFANIA BEZZIO², MAREVA GIACCHINO², ANGELICA BARONE³,
LAURA BATTISTI⁴, DESIRÉE CASELLI⁵, RAFFAELLA DE SANTIS⁶, FRANCESCA FIOREDDA⁷, STEFANO FRENOS⁸,
SUSANNA LIVADIOTTI⁸, SERENA MARINELLO⁹, GIULIO ANDREA ZANAZZO¹⁰

¹SC Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata, Verona

²SC Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera OIRM - S. Anna, Torino

³SC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliera di Parma; ⁴Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano

⁵SC Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze

⁶SC Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", S. Giovanni Rotondo (Foggia)

⁷Ematologia Pediatrica, Istituto "G. Gaslini", Genova; ⁸Immunologia Pediatrica e Malattie Infettive, Ospedale Bambino Gesù, Roma

⁹Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Padova; ¹⁰SC Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Queste linee guida riguardano una percentuale assai piccola di bambini, circa il due per mille, ma contengono utili informazioni di carattere più generale, per il bambino immunodepresso o splenectomizzato, o comunque a rischio.

Le vaccinazioni rappresentano uno strumento universalmente riconosciuto per prevenire numerose malattie infettive contagiose. Lo sviluppo di piani vaccinali sempre più articolati ha permesso di eradicare nell'ultimo secolo malattie come il vaiolo e di ridurre la morbilità e la mortalità di numerose altre malattie infettive¹.

I piani nazionali vaccinali sono oggetto di continua elaborazione e aggiornamento sia per l'introduzione di nuovi vaccini (recentemente i vaccini per varicella-zoster, meningococco C, pneumococco 13-valente, papillomavirus) sia per l'individuazione di nuove categorie di soggetti o fasce di età in cui le vaccinazioni hanno dimostrato un effetto migliorativo sulla salute.

Le malattie emato-oncologiche rappresentano nei Paesi industrializzati la seconda causa di morte in età pediatrica. Numerosi progressi sono stati ottenuti negli ultimi cinquant'anni nella cura di queste malattie con l'uso di regimi di polichemioterapia associata in taluni casi alla radioterapia o al trapianto di

VACCINATIONS IN PAEDIATRIC CANCER PATIENTS DURING AND AFTER CHEMOTHERAPY (Medico e Bambino 2011;30:33-38)

Key words

Vaccination, Chemotherapy, Paediatric cancer, Guidelines

Summary

Aim - Defining the guidelines on vaccinations in paediatric cancer patients.

Method - We reviewed the literature published from 1980 to 2009 according to the methodology suggested by the American Society of Infectious Disease. The intention was to define recommendations on vaccinations in patients both during and after chemotherapy as well as recommendation on vaccinations in family members. The conclusions achieved were presented in 2 plenary discussion sessions before final approval. In case of disagreement the issue was settled by discussion with an external expert.

Results - While on chemotherapy, the patient benefits HBV and influenza vaccinations. During this phase, family members are advised to continue vaccinations as scheduled by health plan or, if seronegative, vaccinations against varicella, measles, mumps, rubella are recommended. Although a reduction of serum antibody levels for vaccine-preventable disease is reported following suspension of chemotherapy, the immunological memory seems preserved. The response to booster is generally good, gives the patients good protection and contributes to herd immunity.

cellule staminali emopoietiche. Uno degli effetti collaterali più frequenti legati all'impiego di chemioterapici è l'immunodepressione del paziente che si protrae per tutto il periodo delle cure

fino a 6-12 mesi dopo la loro sospensione^{2,3}.

Nel bambino onco-ematologico l'inizio della chemioterapia si ripercuote negativamente sul programma vacci-

nale, determinandone la sua temporanea sospensione o il ritardo. Proprio in questo periodo il paziente, per una copertura sub-ottimale o per la perdita del titolo anticorpale protettivo, è più a rischio di contrarre una malattia prevenibile con le vaccinazioni⁴.

Nonostante vi siano numerose linee guida o raccomandazioni relative alle vaccinazioni, esse riguardano o soggetti immunocompetenti¹ oppure soggetti gravemente immunodepressi^{5,6} quali quelli sottoposti a trapianto d'organo, trapianto di cellule staminali emopoietiche o pazienti affetti da immunodeficienza acquisita (HIV). Dati relativi alle vaccinazioni nei pazienti durante e dopo una chemioterapia standard sono più limitati^{1,3,7,8}.

L'obiettivo di questo lavoro è di redigere una linea guida (LG) sulle vaccinazioni nei pazienti onco-ematologici pediatrici sottoposti a chemioterapia mediante revisione della letteratura e discussione da parte di esperti nel campo. I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche sono esclusi da questo documento in quanto esistono LG già pubblicate da parte di associazioni scientifiche come l'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) e l'ASBMT (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*).

MATERIALI E METODI

L'elaborazione di queste linee guida è iniziata nel 2007 e ha seguito le indicazioni raccomandate dall'*American Society of Infectious Disease*⁹. Questo ha previsto l'individuazione di un gruppo di lavoro nell'ambito del Gruppo di lavoro terapia di supporto dell'Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica (GL-TS). Nell'ambito di questo gruppo sono state definite le domande a cui le linee guida avrebbero cercato di dare risposta mediante l'analisi della letteratura e, laddove l'evidenza fosse insufficiente, attraverso la discussione e il parere dei membri del gruppo.

Le domande elaborate sono state:

- Quali sono le indicazioni per le vaccinazioni nei pazienti pediatrici in chemioterapia?
- Quali sono le indicazioni per le vaccinazioni nei pazienti pediatrici dopo la fine della chemioterapia?

- Quali sono le indicazioni per le vaccinazioni nei familiari o conviventi?

Successivamente si è provveduto a dividere il lavoro per singola vaccinazione o sottogruppi di vaccinazioni. La letteratura è stata selezionata mediante ricerca bibliografica su banche dati di linee guida attraverso motore di ricerca trip data base, attraverso revisioni sistematiche nella *Cochrane Library* e su *PubMed* con le parole chiave: *vaccination, pediatric, chemotherapy*. Sono stati considerati solo lavori pubblicati in lingua inglese dal 1°/1/1980 al 31/12/2009. La bibliografia di ogni lavoro selezionato è stata inoltre valutata per l'individuazione di lavori utili non individuati tramite la ricerca bibliografica.

Si è quindi proceduto all'analisi della letteratura selezionata e all'attribuzione del grado di evidenza secondo lo score del CDC.

Il grado di evidenza e le conclusioni sono stati discussi in due sedute plenarie. Le divergenze sono state risolte mediante discussione con un revisore esterno, esperto in materia.

Il documento finale è stato poi sottoposto a revisione di un secondo revisore esterno esperto in materia.

VACCINAZIONI DURANTE LA CHEMIOTERAPIA

Le vaccinazioni con **anattossine, subunità proteiche, DNA ricombinante o antigeni batterici** come quelle contro tetano, difterite, pertosse, poliomielite, epatite B (HBV), influenza, emofilo, pneumococco, meningococco, papillomavirus (HPV) non sono di per sé controindicate durante la chemioterapia^{8,10,31}.

Le vaccinazioni con **virus vivi attenuati** come quelle contro morbillo, parotite, rosolia (MPR), varicella zoster (VZV) sono *generalmente controindicate* durante la chemioterapia per il rischio di malattia vaccinale e/o per la mancanza di dati di efficacia^{32,41}.

Le indicazioni riguardo alle singole vaccinazioni nei pazienti durante chemioterapia sono riassunte nella *Tabella I*.

Come si può vedere, il rapporto favorevole tra l'effetto protettivo desiderato e la capacità del paziente di montare una risposta vaccinale adeguata giustifica e raccomanda la vaccinazione contro l'*HBV*^{7,13-17,20} e contro l'*influen-*

za^{19,21,23-26}, anche se la risposta anticorpale può risultare sub-ottimale in relazione allo stato di immunodepressione del paziente e alla fase del trattamento in cui viene eseguita la vaccinazione. La vaccinazione viene pertanto raccomandata nelle fasi meno intense del trattamento, ritenendo adeguato un numero di globuli bianchi $\geq 2000/\text{mm}^3$ e di linfociti $\geq 1000/\text{mm}^3$, quali si possono avere nei pazienti in terapia di mantenimento per leucemia linfoblastica acuta o con tumori solidi trattati con protocolli chemioterapici di intensità lieve o moderata. Si ritiene viceversa inadeguata una concomitante terapia steroidea a dose elevata (prednisone 2 mg/kg o desametasone $> 0,4$ mg/kg) per più di 7 giorni.

La vaccinazione contro l'**epatite B** è indicata soprattutto nei Paesi *ad alta endemia* o con *screening inadeguato dei donatori di sangue*. I pazienti *sieronegativi* provenienti da questi Paesi devono essere vaccinati prima dell'inizio della chemioterapia. La scheda vaccinale standard prevede 3 dosi (20 μg fino a 10 anni, 40 μg dopo i 10 anni) con intervallo di 4 settimane tra 1^a e 2^a e di 3 mesi tra 2^a e 3^a; la scheda vaccinale rapida prevede invece 3 dosi a distanza di un mese.

Per l'**influenza** si consiglia la vaccinazione annuale almeno 2 settimane prima dell'inizio del periodo epidemico (fra ottobre e dicembre) nei pazienti in grado di montare una risposta immune (leucemie in mantenimento e tumori solidi). In caso di epidemia è possibile anticipare la vaccinazione indipendentemente dalla fase di chemioterapia. Il vaccino adiuvato può migliorare la risposta.

Riguardo alle altre vaccinazioni di per sé non controindicate si può osservare che:

- La **poliomielite**^{11,34} è una malattia debellata nei Paesi industrializzati; il paziente in chemioterapia è protetto dall'immunità di gregge (*herd immunity*).
- Il **tetano**^{11,12,34} è limitato a un inadeguato trattamento di ferite a rischio; in questa evenienza si raccomanda di non eseguire più di 5 dosi di vaccino entro i 6 anni di età. È comunque disponibile una immunoprofilassi passiva.
- La **difterite**^{11,12,34} è per lo più debella-

VACCINAZIONI DURANTE LA CHEMIOTERAPIA		
Vaccinazione	Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione
Poliomielite	III	C
Tetano	III	C
Difterite	III	C
HBV	II	B
Morbillo-Parotite-Rosolia	III	D
Meningococco	III	C
Emofilo influenza	III	C
Pneumococco	III	C
HAV	III	C
VZV	II	C
Influenza	II	B
HPV	Non applicabile	

I Evidenza derivante da almeno uno studio randomizzato metodologicamente corretto
II Evidenza derivante da almeno uno studio non randomizzato correttamente disegnato; da studi di coorte; da studi analitici caso-controllo (preferibilmente multicentrici); da studi multiple time-series; da risultati eclatanti di esperimenti non controllati
III Evidenza derivante dall'opinione di autorità riconosciute basate sull'esperienza clinica, su studi descrittivi o documenti di comitati di esperti
A FORTEMENTE RACCOMANDATA per chiara evidenza di efficacia e di concreto beneficio clinico
B RACCOMANDATA per evidenza di efficacia ma beneficio clinico limitato
C DISCREZIONALE per insufficiente evidenza di efficacia o per efficacia che non bilancia possibili conseguenze avverse o approcci alternativi o il costo della chemioprolifassi
D SCONSIGLIATA per evidenza di inefficacia o per risultati sfavorevoli

Tabella I

ta nei Paesi industrializzati; in caso di epidemia è disponibile l'immunoprofilassi.

- Le vaccinazioni contro **meningococco**²⁹ ed **emofilo**^{11,12,27} sono indicate nel candidato alla splenectomia prima o subito dopo l'intervento; per la prevenzione sono indicati l'isolamento e l'uso della mascherina nel paziente e la vaccinazione dei fratelli.

- La vaccinazione contro lo **pneumococco**²⁸ è indicata nel candidato alla splenectomia prima o subito dopo l'intervento; per la prima dose è consigliato il vaccino coniugato eptavalente, per il richiamo quello polisaccaridico 23-valente. Per la prevenzione sono indicati l'isolamento e l'uso della mascherina nel paziente e la vaccinazione nei fratelli.

- La vaccinazione contro l'**epatite A**^{15,18} è indicata in soggetti HBV e/o HCV positivi o in soggetti con altra epatopatia cronica; è comunque possibile l'immunoprofilassi passiva con Ig endovena.

Passando alle vaccinazioni con virus vivi attenuati, quella contro il **morbillo**^{12,33,34}, sconsigliata per possibili effetti

dannosi, può essere presa in considerazione in situazioni epidemiche valutando caso per caso rischi e vantaggi; è consigliata comunque una conta di CD4+ > 200/mm³ e si raccomanda di evitare la vaccinazione prima dei 6 mesi di vita⁴⁰. È possibile prevenire la malattia vaccinando i familiari e isolando i familiari affetti; in caso di contatto è raccomandata la immunoprofilassi passiva con immunoglobuline aspecifiche.

Riguardo al **virus della varicella zoster**³⁴⁻⁴¹, qualora si ritenesse utile la vaccinazione, questa deve essere effettuata solo durante la terapia di mantenimento (si ritengono adeguati un numero di linfociti > 700-1000/mm³ e una conta piastrinica > 100.000/mm³ nei pazienti in remissione da almeno 12 mesi³⁹), sospendendo la chemioterapia per 2 settimane e ponendo attenzione alle possibili complicanze post-vaccino. Da considerare, nel valutare il rapporto rischio-beneficio, che la mortalità da varicella negli immunodepressi si è ridotta drasticamente con l'introduzione dell'aciclovir e di altri antivirali (foscarnet, cidofovir).

Dopo esposizione è raccomandata la prevenzione con aciclovir dal 7° al 21° giorno dal contatto. Sono inoltre consigliati la vaccinazione dei fratelli con anamnesi negativa e l'isolamento di eventuali familiari affetti.

VACCINAZIONI DOPO LA CHEMIOTERAPIA

Il ciclo vaccinale interrotto con l'inizio della chemioterapia va proseguito e completato *da dove interrotto*. Dopo la chemioterapia non sembra esservi perdita totale dell'immunità vaccinale⁴³⁻⁵⁰. La mancanza di un titolo anticorpale protettivo è variabile a seconda del tipo di vaccinazione e a seconda dei vari Autori: è maggiore per quella contro l'HBV (circa 50%), inferiore per quella contro l'MPR (circa 20-40%) e per quella contro polio-difterite-tetano (tra il 10% e il 30%).

La rivaccinazione o la somministrazione di una dose booster *dopo 6 mesi dalla fine della chemioterapia* dei vaccini basati su proteine, componenti cellulari estratti o ottenuti con DNA ricombinante⁵⁰⁻⁵⁶, oppure *dopo 6-12 mesi* per i vaccini basati su virus vivi attenuati^{34,40,51,52,57,58} si è dimostrata efficace nel portare a valori protettivi il titolo anticorpale nella quasi totalità dei pazienti, senza effetti collaterali significativi.

Non è necessario effettuare un controllo anticorpale né prima né dopo il programma di rivaccinazione.

Le indicazioni relative alle singole vaccinazioni dopo la chemioterapia sono riportate nella *Tabella II*.

Per la **poliomielite**^{47,48,50}, la **difterite**^{47,48,50,54}, la **pertosse** e l'**epatite B**⁵⁰ sono consigliati *dopo 6 mesi* dalla fine della chemioterapia la ripresa del ciclo vaccinale, se non completato, o un boost al fine di ripristinare l'immunità individuale e mantenere l'immunità di gregge (*herd immunity*).

Per il **tetano**^{47,48,50,53,54}, il cui rischio di contagio è limitato all'inadeguato trattamento di ferite a rischio, è indicata a *6 mesi* dal termine della chemioterapia la ripresa del ciclo vaccinale se non

VACCINAZIONI DOPO LA CHEMIOTERAPIA

Vaccinazione	Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione
Poliomielite	II	B
Tetano	II	B
Difterite	II	B
HBV	II	B
Pertosse	II	B
Morbillo-Parotite-Rosolia	II	B
Meningococco	II	B
Emofilo influenza	II	B
Pneumococco	II	B
HVA	II	C
VZV	II	B
Influenza	II	B
HPV	III	C

- I Evidenza derivante da almeno uno studio randomizzato metodologicamente corretto
 II Evidenza derivante da almeno uno studio non randomizzato correttamente disegnato; da studi di coorte; da studi analitici caso-controllo (preferibilmente multicentrici); da studi multiple time-series; da risultati eclatanti di esperimenti non controllati
 III Evidenza derivante dall'opinione di autorità riconosciute basate sull'esperienza clinica, su studi descrittivi o documenti di comitati di esperti
- A FORTEMENTE RACCOMANDATA per chiara evidenza di efficacia e di concreto beneficio clinico
 B RACCOMANDATA per evidenza di efficacia ma beneficio clinico limitato
 C DISCREZIONALE per insufficiente evidenza di efficacia o per efficacia che non bilancia possibili conseguenze avverse o approcci alternativi o il costo della chemioprolifassi
 D SCONSIGLIATA per evidenza di inefficacia o per risultati sfavorevoli

Tabella II

completato o un boost al fine di ripristinare l'immunità individuale.

La vaccinazione contro **morbillo, parotite e rosolia**^{50,54} è indicata per ripristinare l'immunità individuale e mantenere quella di gregge in considerazione dell'elevata morbilità del morbillo e dell'incidenza di orchite da parotite nel maschio post-pubere e di fetopatia da rosolia nella donna in gravidanza.

Si consiglia di somministrare un boost *dopo almeno 6 mesi* dalla sospensione della chemioterapia; in caso di epidemia la rivaccinazione può essere anticipata valutando lo stato di recupero immunologico del singolo paziente.

Per **meningococco**⁵⁶, **emofilo dell'influenza**⁵⁵ e **pneumococco**^{55,57} è indicata la vaccinazione *nei soggetti con asplenia chirurgica o funzionale* post-chemioterapia (es. radioterapia splenica) per prevenire meningiti e sepsi. La prima dose o il boost vanno somministrati dopo 6 mesi dallo stop terapia.

La vaccinazione contro l'**epatite A** è indicata nei casi ad alto rischio per-

ché sieronegativi per virus A ma positivi per virus B e/o C o perché affetti da altra epatopatia cronica.

In considerazione della facile trasmissibilità e dell'elevata morbilità, la vaccinazione contro il **virus della varicella zoster**^{38,58} è indicata *nei pazienti senza anamnesi di malattia* e precedentemente non vaccinati per incrementare l'immunità di gregge e per ridurre il rischio di infezione intrauterina (embriopatica) o connatale (altamente mortale entro il 5° giorno dal parto). Si consiglia di somministrare 2 dosi dopo almeno 6 mesi dallo stop terapia.

La vaccinazione contro l'**influenza**^{59,60} è indicata nel primo anno dalla sospensione della chemioterapia (o fino a pieno recupero immunologico) per ridurre la morbilità in questa categoria di immunodepressi.

Per quanto riguarda l'**HPV**⁶¹ vi è un unico studio che valuta l'opportunità della vaccinazione dopo terapia anti-blastica. Nelle ragazze trattate prima dei 12 anni si può seguire la schedula raccomandata (aspettando almeno 6 mesi dallo stop terapia); per le ragazze

trattate dopo i 12 anni non sono disponibili dati relativi alla perdita dell'immunità e alla conseguente necessità di rivaccinazione. La vaccinazione attualmente non è indicata nei maschi.

VACCINAZIONI NEI FAMILIARI CONVIVENTI

Non vi sono controindicazioni per i familiari a effettuare o proseguire il piano vaccinale raccomandato dal sistema sanitario.

La vaccinazione contro l'**influenza**⁶² è raccomandata nel periodo che precede l'epidemia influenzale per tutta la durata delle cure del paziente⁶³.

La vaccinazione contro il **virus della varicella zoster** è raccomandata nei *familiari con anamnesi negativa*; l'isolamento del familiare è *indicato* solo in caso di comparsa di esantema^{64,65}.

CONCLUSIONI

Per quanto riguarda il quesito sull'indicazione alle vaccinazioni nel bambino in chemioterapia la qualità dell'evidenza a sostegno delle raccomandazioni è prevalentemente bassa per mancanza di studi metodologicamente forti. A ogni buon conto è raccomandata la vaccinazione laddove vi sia un rapporto costo/beneficio favorevole tra l'effetto protettivo desiderato e la capacità del paziente di montare una risposta vaccinale adeguata. Attualmente questo rapporto risulta positivo per le vaccinazioni contro il **virus dell'epatite B** e contro quello dell'**influenza**, effettuate comunque quando la chemioterapia non sia particolarmente immunosoppressiva.

Per quanto riguarda l'indicazione alle vaccinazioni dopo la sospensione della chemioterapia la qualità dell'evidenza è migliore e consente di raccomandare *in tutti i bambini* la ripresa del ciclo vaccinale o la somministrazione di un boost per **poliomielite, tetano, difterite, pertosse, epatite B, morbillo, rosolia e parotite**; nei soggetti con *asplenia chirurgica o funzionale* la vaccinazione per **meningococco, emofilo e pneumococco**; nei

MESSAGGI CHIAVE

□ Le vaccinazioni non sono controindicate, anzi in certi casi possono essere necessarie, nei pazienti oncologici in chemioterapia ed eventualmente nei loro parenti stretti, a rischio di determinate malattie contagiose.

□ La vaccinazione con virus inattivati o con vaccini di sintesi, o con materiale batterico, è sempre possibile. Si sceglie, per farle, un periodo tra i cicli di terapia, possibilmente con più di 2000 leucociti/mm³ e più di 1000 linfociti/mm³, fuori da ogni terapia massiva con steroidi, per garantire una sufficiente risposta immunologica.

□ La vaccinazione con virus attivi è in linea di massima controindicata.

□ Per vaccinazioni specifiche dei familiari, nei riguardi di malattie che potrebbero contagiare il paziente, non ci sono controindicazioni.

□ Tuttavia, sia per queste che per le vaccinazioni da fare ai bambini malati, va fatta una valutazione del rapporto costi-benefici, del rischio reale in una popolazione protetta dalla *herd immunity*, e, naturalmente, del fatto che il paziente sia stato o meno già immunizzato dalla malattia o dal vaccino.

□ La vaccinazione contro il pneumococco è sostanzialmente obbligatoria per i soggetti da splenectomizzare o splenectomizzati; sono indicate, per questi pazienti, anche la vaccinazione contro l'emofilo e quella contro il meningococco.

□ La vaccinazione antinfluenzale è consigliata annualmente, un paio di settimane prima del probabile arrivo dell'epidemia stagionale.

□ Non è utile effettuare controlli del titolo anticorpale raggiunto dopo la vaccinazione. L'effetto protettivo reale di questa prescinde infatti, in parte, dal titolo anticorpale; e d'altronde ogni accanimento vaccinale sembrerebbe contro il buon senso.

bambini con *specificata anamnesi negativa* la vaccinazione contro il **virus della varicella zoster**.

Per quanto riguarda la domanda sulle vaccinazioni nei familiari conviventi, non viene evidenziata alcuna controin-

dicazione a proseguire il piano vaccinale e vengono altresì indicate la vaccinazione contro l'**influenza** e quella contro il **virus della varicella zoster** nei non immuni.

Conflitto di interesse: nessuno.

Indirizzo per corrispondenza:

Giulio Andrea Zanazzo

e-mail: zanazzo@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General Recommendations on immunization. MMWR 2006;55(NoRR-15).
2. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 1998;20:451-7.
3. Ek T, Mellander L, Andersson B, et al. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. Ped Blood Cancer 2005;44:461-8.
4. Fioredda F, Cavillo M, Banov L, Plebani A, Timitilli A, Castagnola E. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children. Pediatr Blood Cancer 2009; 52:165-8.
5. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Recomm Rep 1993;42(RR-4):1-18.
6. Royal College of Paediatrics and Child Health Immunisation of the immunocompromised child. Best Practice Statement London: RCPCH, 2002. www.rcpch.ac.uk.
7. Chisholm JC. Reimmunization after therapy for childhood cancer. Clin Infect Dis 2007;44: 643-5.
8. Allen UD. Immunization for children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2007;49:1102-8.
9. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001;32:851-4.
10. Rautonen J, Siimes MA, Lundström U, et al. Vaccination of children during treatment for leukemia. Acta Paediatr Scand 1986;75: 579-85.
11. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and *Haemophilus influenzae* type b. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26:727-34.
12. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles and *Haemophilus influenzae* type b in children with lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. Pediatr Blood Cancer 2009;53:967-72.
13. Emir S, Büyükpamuk M, Akyüz C, Kutluk T, Güler E, Calar K. The comparison of antibody response to different hepatitis B vac-

cines with and without pre-S2 antigen in children with cancer. Pediatr Hematol Oncol 2002;19:227-33.

14. Hovi L, Valle M, Siimes MA, Jalanko H, Saarinen UM. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. Pediatr Infect Dis J 1995;14: 931-5.

15. Koksall Y, Varan A, Aydin GB, et al. Comparison of accelerated and rapid schedules for monovalent hepatitis B and combined hepatitis A/B vaccines in children with cancer. Pediatr Hematol Oncol 2007;24:587-94.

16. Ramesh M, Marwaha RK, Chawla YK, Trehan A. Seroconversion after Hepatitis B vaccination in children receiving cancer chemotherapy. Indian Pediatr 2000;37:882-6.

17. Yetgin S, Tavil B, Aytac S, Kuskonmaz B, Karna G. Unexpected protection from infection by two booster hepatitis B virus vaccination in children with acute lymphoblastic leukaemia. Leuk Res 2007;31:493-6.

18. Köksal Y, Yalcin B, Aydin GB, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in children with cancer. Pediatr Hematol Oncol 2006;23:619-24.

19. Bektas O, Karadeniz C, Oguz A, Berberoglu S, Yilmaz N, Citak C. Assessment of the immune response to trivalent split influenza vaccine in children with solid tumors. Pediatr Blood Cancer 2007;49:914-7.

20. Somjee S, Pai S, Parikh P, Banavali S, Kelkar R, Advani S. Passive active prophylaxis against Hepatitis B in children with acute lymphoblastic leukaemia. Leuk Res 2002;26: 989-92.

21. Chisholm J, Howe K, Taj M, Zambon M. Influenza immunisation in children with solid tumours. Eur J Cancer 2005;41:2280-7.

22. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364:1757-65.

23. Chisholm JC, Devine T, Charlett A, Pinkerton CR, Zambon M. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. Arch Dis Child 2001;84:496-500.

24. Hsieh YC, Lu MY, Kao CL, et al. Response to influenza vaccine in children with leukemia undergoing chemotherapy. J Formos Med Assoc 2002;101:700-4.

25. Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, Kinukawa N, Kusuhara K, Hara T. Immune response after influenza vaccination in children with cancer. Pediatr Blood Cancer 2005;45: 831-7.

26. Porter CC, Edwards KM, Zhu Y, Frangoul H. Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2004;42:36-40.

27. Shenep JL, Feldman S, Gigliotti F, et al. Response of immunocompromised children with solid tumors to a conjugate vaccine for *Haemophilus influenzae* type b. J Pediatr 1994; 125:581-4.

28. Feldman S, Malone W, Wilbur R, Schiffman G. Pneumococcal vaccination in children with acute lymphocytic leukemia. Med Pediatr Oncol 1985;13:69-72.

29. Yu JW, Borkowski A, Danzig L, Reiter S,

- Kavan P, Mazer BD. Immune response to conjugated meningococcal C vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:918-23.
30. The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369: 1861-8.
31. The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against papillomavirus to prevent high-grade cervical lesion. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
32. Luthy KE, Tiedeman ME, Beckstrand RL, Mills DA. Safety of live-virus vaccines for children with immune deficiency. *J Am Acad Nurse Pract* 2006;18:494-503.
33. Torigoe S, Hirai S, Oitani K, et al. Application of live attenuated measles and mumps vaccines in children with acute leukemia. *Biken J* 1981;24:147-51.
34. Ercan TE, Soykan LY, Apak H, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:273-7.
35. Emir S, Büyükpamukçu M, Köseoğlu V, et al. Varicella vaccination in children with lymphoma and solid tumours. *Postgrad Med J* 2006;82:760-2.
36. Leung TF, Li CK, Hung ECW, et al. Immunogenicity of a two-dose regime of varicella vaccine in children with cancers. *Eur J Haematol* 2004;72:353-7.
37. Arbeter AM, Granowetter L, Starr S E, Lange B, Wimmer R, Plotkin SA. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 1990;85:338-44.
38. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl 3):S320-3.
39. Sartori AM. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Intern J Infect Dis* 2004;8:259-70.
40. Public Health Agency of Canada. Update on Varicella. *CCDR* 2004;30. Disponibile su <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/acs-dcc-1/index-eng.php? success=1>.
41. Schrauder A, Gendo CH, Seidemann K, et al. Varicella vaccination in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2007;369: 1232.
42. American Academy of Pediatrics Immunization in Special Clinical Circumstances. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (Eds). *Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 28th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009.
43. Feldman S, Andrew M, Norris M, McIntyre B, Iyer R. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998;27:388-90.
44. Nilsson A, De Milito A, Engström P, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109:e91.
45. Reinhardt D, Houliara K, Pekrun A, Lakomek M, Krone B. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine preventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis* 2003;35:851-7.
46. van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, Bierings MB. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006;20:1717-22.
47. van der Does A, Hermans J, Nagel J, van Steenis G. Immunity to diphtheria, pertussis, tetanus and poliomyelitis in children with acute lymphocytic leukaemia after cessation of chemotherapy. *Pediatrics* 1981;67:222-9.
48. von der Hardt K, Jungert J, Beck JD, Heininger U. Humoral immunity against diphtheria, tetanus and poliomyelitis after antineoplastic therapy in children and adolescents—a retrospective analysis. *Vaccine* 2000;18:2999-3004.
49. Yu J, Chou AJ, Lennox A, et al. Loss of antibody titers and effectiveness of revaccination in post-chemotherapy pediatric sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:656-60.
50. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004;101:635-41.
51. Fioredda F, Plebani A, Hanau G, et al. Reimmunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy. *Eur J Haematol* 2005;74:20-3.
52. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007;44:635-42.
53. Ek T, Mellander L, Hahn-Zoric M, Abrahamsson J. Avidity of tetanus and Hib antibodies after childhood acute lymphoblastic leukaemia: implications for vaccination strategies. *Acta Paediatr* 2006;95:701-6.
54. Ercan TE, Soykan LY, Apak H, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:273-7.
55. Donaldson SS, Vosti KL, Berberich FR, Cox RS, Kaplan HS, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine among children with Hodgkin's disease. *Rev Infect Dis* 1981;3 Suppl:S133-43.
56. Yu JW, Borkowski A, Danzig L, Reiter S, Kavan P, Mazer BD. Immune response to conjugated meningococcal C vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:918-23.
57. Lehnrbecher T, Schubert R, Behl M, et al. Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147:700-5.
58. Yeung CY, Liang DC. Varicella vaccine in children with acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:29-34.
59. Esposito S, Cecinati V, Scicchitano B, et al. Impact of influenza-like illness and effectiveness of influenza vaccination in oncological children who have completed cancer therapy. *Vaccine* 2010;28:1558-65.
60. Goosen Gm, Kremer LC, van de Wetwring MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD-006484.
61. Klosky JL, Heather LG, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. Human papilloma vaccination in survivors of childhood cancer. *Cancer* 2009;115:5627-36.
62. Shih YC, Pan IW. Influenza vaccination among individual with cancer and their family members. *Am J Prev Med* 2010;38:61-9.
63. Green book available at: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/HealthProtection/Immunisation/Greenbook/DH_4097254.
64. Kappagoda C, Shaw PJ, Burgess MA, Botham SJ, Cramer LD. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *J Paediatr Child Health* 1999;35:341-5.
65. Kamboj M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live-attenuated vaccine given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:702-7.