

20/01/2026

Gent. mi Colleghi,  
vi ringraziamo per avere richiesto il parere del Vax-consilium.

Il quesito che ci viene posto riguarda la sussistenza di controindicazioni ed il rapporto rischio-beneficio della somministrazione delle vaccinazioni vive attenuate in minori affetti da Drepanocitosi in trattamento con Idrossiurea.

Il caso è stato valutato da una specialista in immunologia pediatrica, uno specialista ematologo pediatrico e dai tre coordinatori del Vax-consilium.

L'anemia falciforme (drepanocitosi) è un complesso di sindromi patologiche caratterizzate da disfunzione dell'emoglobina secondaria ad alterazioni genetiche. Tali alterazioni possono essere riconducibili a diverse mutazioni: esiste una forma omozigote HbSS e forme eterozigote composte dovute alla presenza di un gene mutato Hb S e di un gene beta talassemico (HbS/β0tal ), da eterozigosi composite Hb S-altra emoglobina (HbC, Hb Lepore, Hb D e altre) [1].

Le manifestazioni cliniche dell'anemia falciforme sono estremamente variabili e sono correlate prevalentemente all'emolisi ed alla vaso-occlusione. Queste condizioni possono portare a dolore acuto e cronico in vari distretti corporei, all'anemia e ad ischemia/infarti tissutali. Di particolare interesse è l'infarto splenico, condizione comune che porta ad iposplenismo funzionale già in età precoce, aumentando il rischio di infezione. Queste complicanze hanno un impatto significativo sulla morbilità e sulla mortalità [1].

I pazienti affetti da anemia falciforme presentano infatti un rischio nettamente incrementato di morbilità e mortalità correlata ad infezioni. I motivi alla base di tale predisposizione sono numerosi: in primo luogo l'iposplenismo/asplenia funzionale (spesso già presente a 4-6 mesi di età), un'alterazione dell'immunità cellulare ed umorale, una riduzione della perfusione tissutale e la presenza di accessi venosi (spesso necessari per trasfusioni periodiche) [2].

Per tale motivo questi pazienti non sono a rischio solo di gravi infezioni batteriche, ma presentano spesso anche infezioni virali più severe rispetto a bambini sani [3].

Il cardine del trattamento di questa patologia è costituito da Idrossiurea e supporto trasfusionale [1].

L'idrossiurea è un farmaco che agisce come inibitore della sintesi del DNA in vivo ed è utilizzato nel trattamento di diverse patologie oltre all'anemia falciforme (policitemia vera, trombocitosi essenziale oppure indicazioni più limitate in certi tipi di leucemia, di carcinomi ovarici, nel tumore della cervice uterina (associata alla radioterapia), nei tumori cerebrali e nel melanoma).

I più comuni effetti collaterali dell'Idrossiurea includono la leucopenia, condizione reversibile che si attenua entro pochi giorni dalla sospensione, la megaloblastosi ed una possibile tossicità

gastrointestinale. La terapia cronica può portare a delle modificazioni cutanee permanenti (iperpigmentazione o atrofia).

Dalla revisione della letteratura (ad oggi basata su evidenze ancora limitate) emerge che l'Idrossiurea possa avere un impatto, anche se modesto, sulla competenza del sistema immunitario [4,5]:

- La conta dei linfociti totali, dei linfociti CD4+ e dei linfociti T di memoria appare lievemente ridotta rispetto ai controlli, ma tali valori restano comunque sovrapponibili al range di variabilità della popolazione sana [4].
- La vaccinazione anti-pneumococcica polisaccaridica in corso di trattamento con Idrossiurea mostra una riduzione lieve ma non statisticamente significativa del titolo anticorpale IgG e IgM rispetto ai controlli sani [6].
- La vaccinazione anti-pneumococcica coniugata con PCV13 in corso di Idrossiurea è associata a valori soddisfacenti di IgG, ma ad un tasso di sieroconversione inferiore rispetto a controlli sani [7].
- Un grande studio retrospettivo condotto negli USA ha valutato il trend temporale dei casi di malattia invasiva da Pneumococco nei bambini affetti da anemia falciforme. Gli autori segnalano un'importante riduzione di incidenza di infezioni dopo introduzione delle vaccinazioni PCV7 e PCV13 [8].
- La vaccinazione anti-Haemophilus influenzae B ha mostrato una risposta anticorpale comparabile tra pazienti affetti da anemia falciforme e valori pubblicati per la popolazione sana [9].
- La vaccinazione anti-influenzale in soggetti affetti da anemia falciforme mostra buoni valori di IgG post-vaccinali, ma un tasso di sieroconversione più basso rispetto ai controlli [2,10].
- La vaccinazione anti-COVID-19 ha mostrato una risposta umorale e cellulo-mediata comparabile tra pazienti affetti da anemia falciforme e controlli sani [5].

Per quanto riguarda l'immunogenicità dei vaccini vivi attenuati in corso di trattamento con Idrossiurea in pazienti con anemia falciforme le evidenze sono limitate ma incoraggianti:

- Lo studio BABY HUG, trial randomizzato controllato in doppio cieco condotto su 193 bambini (91 affetti da anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea e 88 placebo) non ha rilevato una riduzione del titolo anticorpale anti-Morbillo, Parotite o Rosolia nei bambini affetti vaccinati prima dell'arruolamento nello studio rispetto a controlli sani. Al contrario, i bambini affetti vaccinati durante il trial hanno mostrato una risposta anticorpale precoce per Morbillo leggermente ridotta rispetto ai controlli. Tuttavia questa differenza non è più statisticamente significativa all'età di 2 anni [11].
- Lo studio prospettico TREAT, ha arruolato 66 bambini affetti da anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea sottoposti a vaccinazione MPR. Gli autori segnalano che la risposta anticorpale alla vaccinazione MPR non è significativamente ridotta rispetto ai controlli [12].

Dipartimento per la gestione integrata del rischio infettivo

Malattie infettive UOC

Ma sicuramente l'aspetto più importante da considerare è rappresentato dalla sicurezza delle vaccinazioni vive attenuate nei pazienti con anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea.

Nel foglietto illustrativo dell'Idrossiurea è riportata la controindicazione alle vaccinazioni vive attenuate [13].

Dalla revisione della letteratura più recente emergono tuttavia le seguenti incoraggianti evidenze:

- Studio prospettico condotto in Francia su 52 bambini affetti da anemia falciforme (33% in trattamento con Idrossiurea). Gli autori hanno segnalato solamente lievi effetti indesiderati (prevalentemente febbre e reazioni locali) senza differenze significative tra pazienti in trattamento con Idrossiurea e controlli [14].
- Il già citato studio TREAT oltre all'immunogenicità ha valutato anche la sicurezza della vaccinazione MPR nei 66 bambini arruolati affetti da anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea. Nessun bambino ha sviluppato un'infezione da ceppo di Morbillo vaccinale durante il periodo di osservazione [12].

Dalle limitate evidenze disponibili, non emerge un rischio rilevante correlato alla somministrazione delle vaccinazioni vive attenuate nei pazienti in trattamento con Idrossiurea per anemia falciforme.

Si raccomanda in ogni caso di evitare la somministrazione di vaccini vivi attenuati in caso di mielotossicità correlata ad Idrossiurea. In tal caso è opportuno sospendere il farmaco ed attendere la completa immunoricostruzione prima di procedere con l'inoculo vaccinale.

In presenza di sospetta mielotossicità, per valutare l'assetto del sistema immunitario prima della somministrazione di un vaccino vivo attenuato, si consiglia di eseguire un bilancio immunologico di primo livello (emocromo con formula, sottopopolazioni linfocitarie). In caso di alterazioni a tali accertamenti, si potrà valutare l'indicazione o la controindicazione a procedere alla vaccinazione secondo le attuali Raccomandazioni e offerte vaccinali regionali per specifiche condizioni di rischio 2023-2025 (immunodeficienza congenita o acquisita), con riferimento ai valori di linfociti CD4+ e CD8+.

Nel considerare il rapporto rischio-beneficio del possibile challenge vaccinale deve essere infine fortemente sottolineato che la mancata vaccinazione esporrebbe i pazienti affetti da anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea al rischio di infezione naturale da Morbillo, Parotite, Rosolia e Varicella con potenziali complicanze anche molto gravi o fatali.

Vista la recrudescenza epidemiologica di queste infezioni negli ultimi anni deve essere considerato infatti il rischio rilevante di complicanze post-infettive, spesso gravi ed invalidanti (incluso il rischio di morte).

In conclusione, sulla base delle evidenze disponibili, riteniamo che il rapporto rischio-beneficio sia a favore della somministrazione delle vaccinazioni vive attenuate (MPR e Varicella) nei pazienti affetti da anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea.

Dipartimento per la gestione integrata del rischio infettivo

Malattie infettive UOC

### **Considerato quanto esposto il Vax-consilium:**

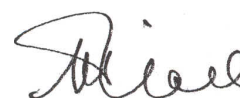
- a) Non ravvisa controindicazione e raccomanda fortemente le vaccinazioni vive attenuate MPR e Varicella nei pazienti affetti da anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea.**
- b) Visti i dati favorevoli di immunogenicità, consiglia di seguire il timing vaccinale raccomandato dal calendario vaccinale pediatrico.**
- c) Consiglia cautelativamente di somministrare tali vaccinazioni in sedute separate a distanza di almeno un mese (evitare cosomministrazione MPR-V).**
- d) Non ravvisa controindicazione alla vaccinazione anti-Febbre Gialla nei pazienti affetti da anemia falciforme in trattamento con Idrossiurea, raccomandando in ogni caso una valutazione del rapporto rischio-beneficio specifico presso un centro esperto in Medicina dei Viaggi.**
- e) Raccomanda di procrastinare le vaccinazioni vive attenuate in caso di mielotossicità correlata ad Idrossiurea. In tal caso è opportuno sospendere il farmaco ed attendere la completa immunoricostruzione prima di procedere con l'inoculo vaccinale.**

Coordinatori clinici del Vax-consilium

Dr. Luciano Attard

Dr. Lorenzo Marconi

Prof. Pierluigi Viale



Dipartimento per la gestione integrata del rischio infettivo  
Malattie infettive UOC

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sick Cell Disease: A Review. JAMA. 2022;328: 57–68.
2. Nagant C, Barbezange C, Dedeken L, Besse-Hammer T, Thomas I, Mahadeb B, et al. Alteration of humoral, cellular and cytokine immune response to inactivated influenza vaccine in patients with Sick Cell Disease. PLoS One. 2019;14: e0223991.
3. Rostad CA, Maillis AN, Lai K, Bakshi N, Jerris RC, Lane PA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infections among children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2021;68: e28759.
4. Lederman HM, Connolly MA, Kalpatthi R, Ware RE, Wang WC, Luchtman-Jones L, et al. Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. Pediatrics. 2014;134: 686–695.
5. Han J, Saraf SL, Gordeuk VR. Vaccination in sickle cell disease: Immunocompromised or immunocompetent? Br J Haematol. 2023;202: 916–918.
6. Barrett DJ, Ammann AJ. Pneumococcal vaccine in sickle cell disease: IgG and IgM antibody response. Rev Infect Dis. 1981;3 Suppl: S179–82.
7. Disu EA, Akodu SO, Arinola OG, Diaku-Akinwumi IN, Adedokun B, Olopade CO, et al. Pneumococcal-specific IgG levels after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Nigerian children with sickle cell disease. Paediatr Int Child Health. 2016;36: 296–299.
8. Adamkiewicz TV, Yee MEM, Thomas S, Tunali A, Lai KW, Omole FS, et al. Pneumococcal infections in children with sickle cell disease before and after pneumococcal conjugate vaccines. Blood Adv. 2023;7: 6751–6761.
9. Goldblatt D, Johnson M, Evans J. Antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in sickle cell disease. Arch Dis Child. 1996;75: 159–161.
10. Ballester OF, Abdallah JM, Prasad AS. Impaired IgM antibody responses to an influenza virus vaccine in adults with sickle cell anemia. Am J Hematol. 1985;20: 409–412.
11. Lederman HM, Connolly MA, Kalpatthi R, Ware RE, Wang WC, Luchtman-Jones L, et al. Effects of hydroxyurea (HU) on lymphocyte subsets and the immune response to pneumococcal, measles, mumps and rubella vaccination in the pediatric hydroxyurea phase III clinical Trial - BABY HUG - (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00006400). Blood. 2012;120: 243–243.
12. Power-Hays A, Kincaid A, McElhinney K, Latham T, Quinn C, Frenck R, et al. Measles vaccine-induced sero-protection among children with sickle cell anemia. Blood. 2025;146: 1168–1168.
13. [No title]. [cited 16 Jan 2026]. Available: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/016295Orig1s047,s048Lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/016295Orig1s047,s048Lbl.pdf)
14. Koehl B, Aupiais C, Schinckel N, Mornand P, Odièvre M-H, Niakate A, et al. Tolerance and humoral immune response to the yellow fever vaccine in sickle cell disease children treated with hydroxyurea: a multicentre prospective study. Journal of Travel Medicine. 2021 [cited 16 Jan 2026]. doi:10.1093/jtm/taab013