



CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA

4° EDIZIONE 2019

Razionale

Il Calendario Vaccinale per la Vita è alla sua quarta edizione. Il successo delle 3 precedenti versioni è testimoniato da alcuni dati inequivocabili: le proposte di Calendario Vaccinale Ideale sulla base delle evidenze scientifiche sono state modello fondamentale di ispirazione per la stesura di numerosi Piani Regionali Vaccinali prima dell'approvazione dell'ultimo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19. Quest'ultimo ha tratto spunti fondamentali da quanto proposto nelle versioni 2014 e 2016 del nostro lavoro. Nello scorso biennio, l'esperienza del Calendario per la Vita ha varcato i confini nazionali, essendo presentata in diversi Convegni e Meeting internazionali, inclusi due eventi al Parlamento Europeo di Bruxelles. L'esperienza di collaborazione tra società scientifiche e associazioni professionali si è ulteriormente consolidata, ed è considerata un modello di grande interesse e da riprodurre anche in altri Paesi.

I tre anni trascorsi dall'edizione 2016 sono stati di straordinaria intensità per le vaccinazioni nel nostro Paese, per molti aspetti in modo assai positivo, ma anche per alcuni versi negativo. Tra gli elementi che certamente ci hanno reso entusiasti c'è stata l'approvazione, dopo un anno di proficuo lavoro e costruzione di consenso di tutti gli attori coinvolti, del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, che rappresenta con ogni probabilità il piano vaccinale al mondo con la più ampia offerta di vaccinazioni dotate di efficacia, sicurezza e costo-efficacia comprovate da

evidenza scientifica. Siamo consapevoli che la sfida iniziata nel 2017 sia quella di 'dare gambe' ad un Piano così ambizioso, raggiungendo le coperture previste nel corso del triennio da qui al 2020 come definito nello stesso PNPV e nella Circolare applicativa del 9 marzo 2017. Ma, certamente, senza l'inserimento di tali programmi di immunizzazione all'interno dei Livelli Essenziali di Assistenza la sfida non sarebbe stata affrontabile, mancandone i presupposti normativi ed economici.

Un aspetto decisamente negativo è stata, d'altro canto, l'evidente tendenza, dopo il 2014, alla diminuzione di adesione alle vaccinazioni, anche a quelle tradizionalmente attestate da decenni a livelli di oltre 95% (poliomielite, difterite, tetano, epatite B, pertosse, *Haemophilus influenzae* tipo b). La più chiara minaccia alla salute pubblica si è evidenziata però per il vaccino Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR), passato tra il 2013 e il 2015 da coperture del 90% all'85%, con picchi di diminuzione del 15% in aree dove la propaganda basata su dati falsi dei movimenti contrari alle vaccinazioni prefigurava come la situazione avrebbe potuto evolvere negli anni a venire.

Pochi mesi dopo l'approvazione del PNPV 2017-2019, il Parlamento ha convertito in Legge (n.119 del 31-7-2017) il Decreto Legge n. 73 del 2017 che ha stabilito la necessità di certificazione di avvenuta immunizzazione contro 10 malattie infettive per l'accesso alla scuola dell'infanzia e dell'obbligo. Per parte nostra, abbiamo sostenuto tale scelta come una necessità dettata dal mutato clima culturale e comunicativo del nostro come di diversi altri Paesi, pur consapevoli che l'obiettivo finale della sanità pubblica resta sicuramente l'adesione pienamente informata e libera ai programmi di vaccinazione.

Vi è stato un momento storico, circa 10 anni fa, quando tutti gli esperti di sanità pubblica (noi inclusi) pensavano che nel volgere di pochi anni saremmo passati dalla tradizionale obbligatorietà per quattro vaccinazioni (difterite, poliomielite, tetano, epatite B) ad un regime di tutte vaccinazioni raccomandate, grazie alla progressiva presa di coscienza universale da parte della popolazione dell'insostituibile valore delle vaccinazioni quale presidio di cui esigere il diritto per i propri figli e per sé. Si riteneva, infatti, che l'Italia potesse, sia pur con ritardo, seguire l'esempio dell'Inghilterra, dove già nell'Ottocento l'obbligo vaccinale fu abolito per la diffusa percezione dell'importanza dell'immunizzazione, e la conseguente avversione all'obbligatorietà delle vaccinazioni proprio perché inutile in una realtà di universale accettazione di quella pratica.

Purtroppo, il mutato panorama informativo e comunicativo ha radicalmente modificato le prospettive.

Internet e i social network hanno rappresentato sì un avanzamento tecnologico e una enorme possibilità di incremento della comunicazione tra pari. Ma come rovescio della medaglia, tali nuovi media non consentono alcuna 'gerarchizzazione' della comunicazione, con la conseguenza che ogni opinione e informazione ha apparentemente lo stesso valore, sia essa fondata e documentata, sia che si tratti di una informazione errata per superficialità, ideologia, o ancor peggio per deliberata volontà di distorsione delle decisioni di chi riceve l'informazione. Inoltre, la sentenza della Corte Costituzionale 5/2018 ha riconosciuto la liceità e la ragionevolezza di una legge che vincoli l'accesso a scuole dell'infanzia o sanzioni in modo proporzionato la non vaccinazione per alunni delle scuole dell'obbligo quando da tali comportamenti derivi un rischio concreto per la salute di individui e collettività, cosa purtroppo possibile e prevedibile in un quadro di calo delle coperture, come si era evidenziato negli ultimi anni.

Ci preme peraltro sottolineare come la definizione della Legge 119/17 quale 'legge sull'obbligo vaccinale' sia a nostro parere inesatta e fuorviante. In effetti, in una società moderna, le leggi sulla vaccinazione richiedono un semplice atto di solidarietà e di mutuo scambio tra cittadini e autorità sanitarie. Lo stato deve offrire un servizio ai bambini più piccoli (asilo infantile, scuola materna) e istruzione obbligatoria a quelli più grandi, e come genitori si ha d'altro canto il dovere verso il proprio figlio di proteggerlo individualmente contro pericolose infezioni, garantendo al contempo che egli/ella non costituisca un pericolo per i propri compagni di scuola o asilo, specialmente i più fragili. Una multa quasi simbolica non impedisce la frequenza all'istruzione obbligatoria, costituendo piuttosto un chiaro segnale che lo stato sostiene la vaccinazione quale misura cruciale per la salvaguardia della salute individuale e collettiva. In tale senso, la Legge 119/17 ha più un valore comunicativo che coercitivo, rappresentando una 'strettoia' (il termine giuridico dei francesi per tale concetto è *'astreintes'*) per spingere il genitore dubbioso perché informato in modo contraddittorio a effettuare la vaccinazione del proprio figlio, trovando nella Legge un chiaro segnale di dove stia la verità scientifica sulle vaccinazioni.

Un ulteriore elemento va considerato nella applicazione dell'obbligo vaccinale: l'organizzazione e la sostenibilità economica delle vaccinazioni. Concretamente, l'obbligo di 10 vaccinazioni può essere assolto, fino ai 7 anni di età, somministrando due soli vaccini: esavalente (tetano, difterite, pertosse, epatite B, poliomielite, *Haemophilus influenzae* di tipo B) e MPRV (morbillo, parotite, rosolia, varicella). Dal momento che è documentata la non pericolosità né aumento degli eventi avversi vaccinando con un vaccino multivalente anche se si è già immuni (per infezione naturale o pregressa vaccinazione) ad alcune delle malattie incluse in tali vaccini, la richiesta di utilizzare vaccini monovalenti o con combinazioni le più svariate, rappresenta in termini pratici un motivo di inapplicabilità dei programmi vaccinali. Infatti, doversi approvvigionare con molteplici

combinazioni si traduce in un aumento notevole della spesa sanitaria per comprare diversi prodotti, non potendosi ottenere economie di scala, a fronte di un beneficio nullo in termini di salute. Purtroppo, il passaggio parlamentare del Decreto sull'obbligo vaccinale per l'accesso a scuola ha portato (per una serie di compromessi politici) a dare la possibilità di poter richiedere vaccini monovalenti o a meno valenze laddove sia dimostrata l'immunità a una o più malattie infettive coperte dai vaccini multivalenti. Tutto questo moltiplica inutilmente la spesa sanitaria connessa con l'obbligo senza alcun significato in termini medici. Va poi del tutto scoraggiata la richiesta di alcuni di effettuare test pre-vaccinali per identificare presunte predisposizioni a subire maggiori effetti collaterali dopo vaccinazione. La cosiddetta 'medicina personalizzata' potrà avere anche in questo settore certamente degli sviluppi in futuro, ma ritenere che sia necessario effettuare test per valutare eventuali predisposizioni ad eventi avversi seri a seguito di vaccinazione è privo di qualsiasi valenza scientifica.

Tali test sono ad oggi totalmente inutili, essendone dimostrata la inaffidabilità e assenza di qualsiasi valore predittivo, anche visto l'elevatissimo livello di sicurezza dei vaccini oggi disponibili. In altre parole, la probabilità che i vaccini attualmente utilizzati provochino effetti avversi seri è così bassa, che la possibilità di dimostrare il rapporto di causa-effetto (anche nella improbabile evenienza che ciò possa accadere) è statisticamente altamente improbabile, anche perché sono molteplici e molto più elevate le condizioni che a scatenare tali eventi sia un'altra causa (infezione naturale, traumi, sottostanti patologie su base genetica, etc.).

I risultati dei primi mesi di applicazione della Legge 119/17 hanno dimostrato da un lato la notevole capacità dei servizi vaccinali di rispondere, pure nella grande difficoltà legata al mancato rimpiazzo del personale medico ed infermieristico andato in pensione negli scorsi anni con la conseguente necessità di potenziare i servizi vaccinali delle ASL, al rilevante incremento di lavoro legato al recupero degli inadempienti e l'efficacia del pieno coinvolgimento della pediatria di famiglia laddove è stato messo in atto; dall'altro, un'inversione di tendenza anche nella percezione dell'importanza delle vaccinazioni, testimoniato, quale primo risultato concreto, dal recupero medio nazionale di percentuali dell'1,2% per le coperture con vaccino esavalente e del 4,4% per il vaccino MPR ai 24 mesi di vita.

Dal momento che la Legge n. 24 dell'8-3-2017 (cosiddetta 'Legge Gelli') riconosce l'importanza delle Linee Guida e Buone Pratiche proposte dalle Società Scientifiche e Professionali, ci preme anche fare chiarezza sul tema delle co-somministrazioni di vaccini, che sono sempre possibili a meno che non siano esplicitamente escluse in scheda tecnica per problemi di interferenza immunologica o aumento degli eventi avversi. Come ribadito

a più riprese anche da accreditate istituzioni di sanità pubblica internazionali (si veda, ad esempio, il *Pink Book* pubblicato periodicamente dai *Centers for Disease Control and Prevention* statunitensi) se due o più vaccini sono indicati e raccomandati per una determinata fascia di età, non vi è alcuna ragione per non co-somministrarli se ciò facilita il raggiungimento delle coperture vaccinali target, anche in assenza di specifiche in tal senso in scheda tecnica, a meno che non sia stabilito il contrario. Infatti, in tale caso non si configura un utilizzo 'off label' dei vaccini stessi, ma piuttosto una mancanza di informazioni specifiche sull'utilizzo simultaneo (cosa che del resto si verifica sistematicamente con le migliaia di farmaci normalmente utilizzati in campo terapeutico).

Nella presente edizione del Calendario per la Vita, oltre ad aggiornare le raccomandazioni di utilizzo dei diversi vaccini, ci preme dare rilievo ad alcune priorità che ci sembrano di particolare importanza. La prima fra tutte è la vaccinazione delle donne in gravidanza contro influenza e pertosse (dTpa). Queste due vaccinazioni possono rappresentare veri e propri presidi salva-vita sia per la madre, sia per il neonato, vista la notevole pericolosità delle relative malattie se contratte nelle prime fasi di vita o in gravidanza. Purtroppo, le conoscenze circa la rilevanza di questa tematica anche nel mondo medico e infermieristico del nostro Paese appaiono molto deficitarie. È pertanto indispensabile creare momenti di condivisione delle conoscenze e delle raccomandazioni con le società dei ginecologi, dei neonatologi e delle ostetriche, affinché le donne in gravidanza siano correttamente informate sui rischi delle malattie in gravidanza e sulla possibilità di prevenirle efficacemente.

Sarà inoltre necessario creare analoghe collaborazioni per aumentare l'adesione alle vaccinazioni nei gruppi a rischio, proponendo protocolli condivisi di immunizzazione con altri specialisti nelle specifiche patologie (asplenic, emodializzati, pazienti con malattie autoimmuni, ematologiche, oncologiche, dell'apparato respiratorio, etc.).

È utile sottolineare la necessità di trovare nuove modalità organizzative per l'offerta vaccinale dei prossimi anni in Italia, anche al fine di rispondere ai bisogni dei cittadini e dei territori. Il nostro lavoro nel prossimo futuro vuole delineare nuovi modelli per consentire ad ogni Regione, cui è assegnata dalla nostra Costituzione la responsabilità per l'organizzazione dei servizi sanitari, di adattare i modelli proposti alle realtà e necessità locali. Il coinvolgimento di pediatri di famiglia e medici di medicina generale, oltre che nelle attività di promozione vaccinale e condivisione degli obiettivi, dovrebbe attivarsi anche in quelle di effettuazione delle vaccinazioni nei propri studi, in rete e corresponsabilità con il Dipartimento di Prevenzione, in quanto doveroso per fare fronte alle molteplici sfide e in considerazione dei positivi risultati delle esperienze già attuate in tal senso. Appare

opportuno che la somministrazione dei vaccini sia effettuata anche nell'ambito del rapporto fiduciario con gli assistiti e le loro le famiglie, per il raggiungimento degli obiettivi del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale. Meritano, inoltre, attenzione le esperienze di immunizzazione degli adolescenti attuate in ambito scolastico in alcune realtà locali, per valutarne l'esportabilità ad altre realtà regionali.

Bibliografia essenziale

- 1) Bonanni P, Azzari C, Castiglia P, Chiamenti G, Conforti G, Conversano M, Corsello G, Ferrera G, Ferro A, Icardi G, Macrì PG, Maio T, Ricciardi W, Russo R, Scotti S, Signorelli C, Sudano L, Ugazio AG, Villani A, Vitali Rosati G. [The 2014 lifetime immunization schedule approved by the Italian scientific societies. Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine, and Public Health. Italian Society of Pediatrics. Italian Federation of Pediatric Physicians. Italian Federation of General Medical Physicians. Arezzo Service of Legal Medicine]. *Epidemiol Prev.* 2014; 38 (6 Suppl 2):131-46.
- 2) Bonanni P, Ferro A, Guerra R, Iannazzo S, Odone A, Pompa MG, Rizzuto E, Signorelli C. Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012-2014 National Immunization Prevention Plan. *Epidemiol Prev.* 2015 Jul-Aug;39(4 Suppl 1):146-58.
- 3) Bonanni P, Chiamenti G, Conforti G, Maio T, Odone A, Russo R, Scotti S, Signorelli C, Villani A; Scientific Board of "Lifetime Immunization Schedule". *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13: 2531-2537.
- 4) Legge 31 Luglio 2017 n.119. Conversione in legge con modificazioni del decreto legge 7 giugno 2017 n.73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie Generale.* 182. del 5-8-2017.
- 5) Corte Costituzionale, sentenza 5/2018.
- 6) Pink Book. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases.* Disponibile al link: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>

Calendario Vaccinale per la Vita

4° Edizione 2019

Vaccino	Ogg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa**				DTPa**	dTpa IPV	dTpa*** ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV	IPV				
Epatite B	Ep B*	Ep B		Ep B			Ep B									
Hib		Hib		Hib			Hib									
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	PCV ^^			PCV13/PPV23			PCV13/PPV23		
MPRV							MPRV	MPRV			MPRV****					
MPR							MPR			oppure	MPR**** + V^					
Varicella							V			+	V					
Meningococco ACWY							Men ACWY coniugato §	Men ACWY coniugato §			Men ACWY coniugato	Men ACWY coniugato §	Men ACWY coniugato			
Meningococco B		Men B 3 [#] dosi (2 dosi dopo inserimento schedula 'inglese' in RCP - vedi testo)						Men B [#]	Men B [#]			Men B [#]	Men B [#]	Men B [#]		
HPV												HPV°	HPV°			
Influenza							Influenza°°				Influenza		Influenza°°			
Herpes Zoster														HZ	HZ ##	
Rotavirus		Rotavirus ###														
Epatite A											EpA ####					

Cosomministrare nella stessa seduta

 Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate
 Vaccini per categorie a rischio o suscettibili

combinato

IPV = vaccino antipolio inattivato

Ep B = vaccino contro il virus dell'epatite B

Hib = Vaccino contro *Haemophilus influenzae* tipo b

DTPa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare

dTpa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti

dTpa-IPV = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti

MPRV = Vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella

MPR = Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia

V = Vaccino contro la varicella

PCV = Vaccino pneumococcico coniugato

PPV = Vaccino pneumococcico polisaccaridico puro

Men ACWY = Vaccino contro il meningococco A-C-W135-Y coniugato

Men B = Vaccino contro il meningococco B

HPV = Vaccino contro i papilloma virus

Influenza = Vaccino contro l'influenza stagionale

Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus

Ep A = vaccino contro il virus dell'epatite A

* Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2° dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

** La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda. La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5°-6° anno. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

*** I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni.

**** In riferimento ai focolai epidemici degli scorsi anni, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (*catch-up*) anche una ricerca attiva dei soggetti non vaccinati (*mop-up*). Due dosi a distanza di tempo di 4-8 settimane.

^ Soggetti anamnesticamente negativi per varicella. Somministrazione di due dosi di vaccino a distanza di ≥ 1 mese l'una dall'altra.

^^ Bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita devono eseguire due dosi; qualora iniziassero nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola.

§ Dose singola. La vaccinazione con vaccino Men ACWY coniugato viene eseguita per coorte al 13°-15° mese di vita. Per la seconda coorte a 12-14 anni, si raccomanda che una dose di vaccino Men ACWY coniugato sia effettuata sia ai soggetti mai vaccinati in precedenza, sia ai bambini già immunizzati nell'infanzia con Men C o Men ACWY. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima con vaccino quadrivalente ACWY, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita.

° Somministrare due dosi di vaccino 9-valente a 0 e 6 mesi tra 9 e 14 anni; tre dosi ai tempi 0, 2, 6 mesi nelle età successive. Per accelerare la campagna di prevenzione, è raccomandata una strategia multi coorte nelle femmine, e comunque il co-pagamento (*social-price*) per le categorie senza offerta gratuita.

°° Vaccinare con il vaccino stagionale, oltre ai soggetti a rischio previsti dalla Circolare Ministeriale, anche i bambini che frequentano stabilmente gli asili o altre comunità. Si raccomanda il progressivo abbassamento dell'età adulta per l'offerta universale fino ai 50 anni.

Vaccino 4cMenB nei soggetti dai 2 mesi ai 9 anni di età e vaccino 4cMenB o 2cMenB a partire dai 10 anni di età, con il numero di dosi indicato in scheda tecnica. Si sottolinea che in caso di co-somministrazione di Meningococco B + Vaccino MPR o MPRV dopo l'anno di vita dovrà essere effettuato un counselling ai genitori, spiegando la possibilità del verificarsi di febbre entro le prime ore dopo la vaccinazione (componente Men B) e anche dopo circa 10 giorni dalla stessa (componente MPRV).

Somministrazione raccomandata per età ad almeno una coorte di soggetti ≥ 60 anni e per rischio.

Raccomandato in offerta universale, co-somministrabile con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita.

Indicazioni per aree geografiche ad elevata endemia (2 coorti, 15/18 mesi & 12 anni). Offerta universale gratuita per bambino (0-14 anni) viaggiatore all'estero.

Vaccinazione anti-Difto-Tetano-Pertosse

Le vaccinazioni contro Difterite, Tetano e Pertosse acellulare sono somministrate con un **ciclo di base di 3 dosi al 3°, 5° e 11-13° mese di vita** come componenti del **vaccino esavalente** DTPa - Poliomielite inattivato (IPV) - Epatite B (HB) - Haemophilus influenzae tipo b (Hib). La quarta dose, combinata insieme alla componente poliomielite nel tetravalente **DTPa-IPV**, va somministrata a **5-6 anni**. Per mantenere l'efficacia della vaccinazione, **è necessario eseguire richiami periodici decennali**. Eventuali interruzioni di qualsiasi ciclo vaccinale, così come l'allungamento dell'intervallo decennale tra i richiami, non comportano la necessità di ricominciare lo stesso ciclo, o somministrare dosi aggiuntive di vaccino.

Dopo il compimento del sesto anno di vita (per alcune Regioni dopo il compimento del settimo anno), è necessario usare il **vaccino tipo adulti**, che contiene quantità ridotte di antigeni. È possibile usare un vaccino trivalente tipo adulti nel quale la quantità di anatossina difterica e la quantità di antigeni della pertosse debbono essere ridotte (la prima a un decimo e la seconda a un terzo), per evitare reazioni avverse di un certo rilievo dopo l'inoculazione. Tale vaccino è comunque utilizzabile a partire dai 4 anni. La riduzione della quantità di antigene è indicata nella sigla con la minuscola: "d" minuscola e "p" minuscola. Anche l'anatossina tetanica è stata ridotta alla metà (ma viene ugualmente indicata con l'acronimo T), senza che questo incida negativamente sull'efficacia di tale vaccino come richiamo nelle ferite sospette di tetano. La sigla di questo vaccino è **dTpa**, da usare come richiamo.

In commercio esiste anche un vaccino **dT** (vaccino difterite e tetano tipo adulti), nel quale mancano gli antigeni della pertosse. Se ne raccomanda l'utilizzo esclusivamente per effettuare un ciclo vaccinale di base in persone di età ≥ 7 anni mai vaccinate in precedenza. **In tutte le occasioni in cui deve essere effettuato un richiamo, il vaccino di scelta è dTpa o dTpa-IPV** (nel caso in cui sia richiesto anche un richiamo anti-poliomielite). Il Board auspica che il vaccino monovalente anti-tetano sia ritirato dal commercio, in quanto non esiste alcuna situazione in cui ne sia raccomandato l'utilizzo, essendo raccomandato che ogni richiamo anti-tetanico sia occasione anche di richiamo contro difterite e pertosse.

La **tempistica** con la quale il **vaccino dTpa** va somministrato, è **ogni 10 anni** per tutta la vita, ma **la prima dose viene raccomandata a 12 anni, insieme alla vaccinazione antipolio IPV (dTpa-IPV)**, cioè 7-8 anni dopo la quarta dose di vaccino DTPa. Se un soggetto ha effettuato in maniera corretta la vaccinazione di base è sufficiente una dose di richiamo anche se sono trascorsi più di 10 anni dall'ultima dose.

Per quanto attiene i richiami nell'età adulta, va rimarcato che nella letteratura scientifica risultano estremamente rari i casi di adulti con ciclo vaccinale anti-tetanico di base più una dose booster che abbiano contratto il tetano (e sono virtualmente assenti i casi letali in tali soggetti). Per tale motivo la necessità dei richiami decennali è spesso oggetto di dibattito. Tuttavia, in considerazione della opportunità di sfruttare l'appuntamento decennale per conferire comunque un richiamo di immunità anche nei confronti di difterite e pertosse (la cui protezione è in ogni caso destinata a diminuire progressivamente in assenza di dosi di richiamo) e della opportunità di completare eventuali cicli incompleti di vaccinazione nei confronti del tetano, **si raccomanda che negli adulti di qualunque età sia eseguito ogni 10 anni un richiamo di vaccino dTpa; il vaccino è indicato anche nei soggetti che non siano stati vaccinati in precedenza contro la pertosse.**

La pertosse, così come la vaccinazione contro di essa, non conferiscono immunità permanente. Gli elevati livelli di copertura vaccinale dell'infanzia ed adolescenza, hanno determinato una riduzione della circolazione dell'agente patogeno nella popolazione giovanile, conseguentemente, è venuta meno l'occasione di richiami naturali per i soggetti già immuni. Accade così che sempre più donne arrivino all'epoca della gravidanza con un livello di anticorpi inadeguato per l'immunizzazione passiva del nascituro. **La pertosse contratta nei primi mesi di vita può essere molto grave o persino mortale.** I casi di pertosse neonatale sono in aumento e la madre è spesso la fonte di contagio.

Per ottimizzare al meglio la specifica risposta anticorpale contro la pertosse, ed il conseguente trasferimento passivo degli anticorpi materni (IgG) dalla gravida al feto, **il periodo della gravidanza più opportuno per la somministrazione del vaccino dTpa è il terzo trimestre** (tra la 27° e la 36° settimana di gestazione, **idealmente alla 28esima settimana**). In ogni caso, il vaccino è comunque somministrabile anche prima della 27° settimana e fino a fine gravidanza.

Ciò consente di proteggere il neonato fino all'epoca di somministrazione del vaccino. È sufficiente un'unica somministrazione di vaccino anti-difterite-tetano-pertosse acellulare in formulazione adulti. Il vaccino si è dimostrato sicuro sia per la donna in gravidanza, sia per il feto.

Si raccomanda la somministrazione del vaccino dTpa ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi vaccinale antecedente alla stessa, e all'intervallo tra le gravidanze. Se non somministrato prima o durante la gravidanza, il vaccino dTpa deve essere somministrato immediatamente dopo il parto. Diversi studi hanno dimostrato una particolare sensibilità delle donne in gravidanza al tema della **sicurezza dei vaccini per il proprio figlio e per sé**. Pertanto, **è indispensabile anzitutto che gli operatori sanitari** (ginecologi, ostetriche, medici di medicina generale, pediatri, medici, assistenti sanitari e infermieri dei centri vaccinali, etc.) **siano adeguatamente formati ed informati sull'eccellente profilo di efficacia e sicurezza del vaccino dTpa durante la gravidanza**, e che si presti una **grande attenzione al counseling** della donna prima e durante la gravidanza, per **ottenere l'adesione alla proposta vaccinale**, ad oggi ancora molto bassa nel nostro Paese

Per la protezione del neonato è consigliabile un richiamo con dTpa anche per: gli operatori dei reparti coinvolti nell'assistenza al neonato, gli operatori degli asili nido e di tutte le altre figure che accudiscono il neonato.

Dal momento che non è possibile beneficiare di una permanente immunità per difterite tetano e pertosse risulta di fondamentale importanza per gli adulti ed è fortemente raccomandato il richiamo decennale con vaccino combinato dTpa. **Una particolare attenzione alla prevenzione vaccinale va rivolta ai soggetti con patologie a maggior rischio di complicanze post-infettive, come i soggetti con malattia cardiovascolare, respiratoria incluso l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), epatica, renale, il diabete tipo I e II, l'asplenia, gli stati e le condizioni di immunodeficit.**

Bibliografia essenziale

- 1) Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21:2003-14.
- 2) Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5 Suppl): S58-61.
- 3) Gustafsson L, Hessel L, Storsaeter J, Olin P. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics* 2006; 118: 978-84.
- 4) Gabutti G, Bergamini M, Bonanni P, Guido M, Fenoglio D, Giammanco A, Sindoni L, Zotti C, Boddi V, Bamfi F, Severini R, Bechini A, Boccalini S, Crovari P and the Collaborative Group for the Study of Pertussis. Assessment of humoral and cell-mediated immunity against *Bordetella pertussis* in adolescent, adult, and senior subjects in Italy. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1576-1584.
- 5) Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 152-3.
- 6) Xu J, Liu S, Liu Q, Rong R, Tang W, Wang Q, Kuang S, Zhou C. The effectiveness and safety of pertussis booster vaccination for adolescents and adults: A systematic review and meta-analysis.
- 7) Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK et al.. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311:1 760-9.
- 8) Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014; 384: 1521-8.

Vaccinazione Anti-Poliomielite

Il vaccino anti-poliomielite inattivato e potenziato (tipo Salk) deve essere somministrato con un **ciclo a 4 dosi** per via intramuscolare, di cui **le prime tre al 3°, 5° e 11°-13° mese**, sempre utilizzando il **vaccino esavalente combinato**, e **la quarta dose a 5-6 anni**, preferenzialmente utilizzando il vaccino combinato tetravalente (**DTPa/IPV**).

Nel maggio 2018 la Commissione regionale europea di certificazione per l'eradicazione della polio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha confermato lo status di **polio-free della Regione Europea**, seppur indicando necessità di particolare attenzione ad alcuni Paesi (Bosnia-Erzegovina, Romania e Ucraina) come conseguenza di diversi fattori: coperture vaccinali insoddisfacenti, debole sorveglianza epidemiologica, carenza di scorte vaccinali ed ulteriori criticità. Per tale motivo la stessa Commissione dell'OMS ha sollecitato tali Paesi ad intensificare gli sforzi per migliorare i programmi nazionali contro la polio, al fine di non mettere a rischio le popolazioni presenti negli stessi Paesi e nell'intera Regione.

Il raggiungimento e il mantenimento dell'obiettivo nazionale di copertura vaccinale antipolio, inclusa la quinta dose di dTpa/IPV nella coorte degli adolescenti (12°-18° anno) rappresenta un'opportunità di protezione nei confronti del poliovirus selvaggio.

Dal momento che il vaccino dTpa/IPV può essere co-somministrato (in sito di iniezione differente) con altri vaccini, si richiama l'attenzione degli operatori sanitari a non perdere l'opportunità di **recuperare**, soprattutto **in età adolescenziale, le vaccinazioni mancate e/o specificamente raccomandate**.

Risulta fondamentale mantenere alte le coperture vaccinali antipolio non solo nella popolazione generale ma anche nei cosiddetti "gruppi vulnerabili" o "difficili da raggiungere", tra cui gli immigrati, i rifugiati, le diverse etnie di popolazioni nomadi (Rom, Sinti) e i "soggetti senza fissa dimora", al fine di evitare che si creino nella popolazione "sacche" di soggetti non vaccinati o incompletamente vaccinati. Gli adulti con anamnesi incerta per una serie completa di vaccinazione primaria con vaccini contenenti anatossina difterica e tetanica, pertosse e poliomielite possono iniziare o completare la serie di vaccinazione primaria con vaccino dTpa/IPV.

Bibliografia essenziale

- 1) World Health Organization. European Region remains free of polio, but not of polio-related risks, concludes expert panel. Disponibile al link: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/news/news/2018/6/european-region-remains-free-of-polio,-but-not-of-polio-related-risks,-concludes-expert-panel>
- 2) Lupi S, Stefanati A, Baldovin T, Roman A, Baldo V, Gabutti G. Assessment of seroprevalence against poliovirus among Italian adolescents and adults. Hum Vaccin Immunother 2019; 15: 677-682.
- 3) Broderick MP, Oberste MS, Moore D, Romero-Steiner S, Hansen CJ, Faix DJ. Effect of multiple, simultaneous vaccines on polio seroresponse and associated health outcomes. Vaccine. 2015; 33: 2842-8.

Vaccinazione contro l'epatite B

La vaccinazione contro il virus dell'epatite B va eseguita normalmente con **3 dosi per via intramuscolare, al 3° mese, 5° mese e 11°-13° mese**, utilizzando il **vaccino esavalente combinato**.

Nei **figli di madri HBsAg positive**, la vaccinazione prevede invece **4 dosi** per via intramuscolare: **la prima entro 12-24 ore dalla nascita, la seconda dopo un mese, la terza dopo 2 mesi e la quarta all'11°-12° mese** anche in concomitanza con le altre vaccinazioni. Contemporaneamente alla somministrazione della prima dose è previsto l'impiego di **immuno-globuline specifiche anti-HBV (HBIG)**. Se (nonostante oggi siano disponibili monotest in grado di dare risultati per l'HBsAg in circa un'ora) al momento della nascita non fosse ancora conosciuta la situazione della madre nei confronti dell'HBV, può essere prudenzialmente effettuata comunque la somministrazione della prima dose di vaccino, sempre entro le 12 ore dalla nascita; se la risposta nella madre è negativa si prosegue con le altre vaccinazioni anti-HBV come da calendario. Se invece la madre è positiva, va continuata la vaccinazione con altre 3 dosi (vedi sopra) e va eseguita la somministrazione di HBIG, nel caso in cui la risposta arrivi entro 7 giorni dalla nascita, mentre non va eseguita alcuna somministrazione di HBIG se la risposta positiva arriva dopo il settimo giorno di vita del neonato. In questo ultimo caso, la mancata somministrazione di HBIG nella prima settimana di vita comporta un modesto aumento del rischio di sviluppo di un'epatite B nei mesi successivi. Da un punto di vista pratico, nel caso di positività della ricerca dell'HBsAg, **le prime due dosi vanno eseguite utilizzando un vaccino monocomponente, mentre per la terza dose e le successive il bambino riceverà il vaccino esavalente**: ovviamente, se si adotta questo schema, il lattante riceverà **5 dosi di vaccino** contro l'epatite B invece di 4, senza che questo comporti alcun rischio.

Oltre alla vaccinazione prevista nell'età evolutiva, per la quale non è prevista una dose di richiamo (booster), è raccomandata l'offerta gratuita ai seguenti soggetti mai vaccinati in precedenza:

- conviventi e contatti, in particolare ai bambini, di persone HBsAg positive;
- pazienti politrasfusi, emofilici, emodializzati*;
- vittime di punture accidentali con aghi potenzialmente infetti;
- soggetti affetti da lesioni croniche eczematose o psoriasiche della cute delle mani;
- persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV;
- tossicodipendenti, prostitute, e in generale soggetti con rapporti sessuali a rischio in maniera promiscua;
- personale sanitario di nuova assunzione nel Servizio sanitario nazionale e personale del Servizio sanitario nazionale già impegnato in attività a maggior rischio di contagio e segnatamente che lavori in reparti di emodialisi, rianimazione, oncologia, chirurgia generale e specialistica, ostetricia e ginecologia, malattie infettive, ematologia, laboratori di analisi, centri trasfusionali, sale operatorie, studi dentistici; al personale ed ospiti di istituti per ritardati mentali; personale addetto alla lavorazione degli emoderivati, personale religioso che svolge attività nell'ambito dell'assistenza sanitaria, volontari;
- studenti dei corsi di laurea delle professioni sanitarie e mediche;
- altri lavoratori a rischio (es operatori ecologici, volontari che maneggiano rifiuti ecc.) oltre alle altre categorie previste dal D.M 4.10.1991:
- Personale della Polizia di Stato, Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Corpo degli agenti di custodia, Comandi Provinciali dei Vigili del Fuoco, Comandi Municipali dei Vigili Urbani
- Detenuti negli Istituti di prevenzione e pena

* dato lo stato di immunodepressione osservato nei pazienti con Insufficienza renale cronica, variabile e proporzionale al tempo di dialisi, si raccomanda innanzitutto di vaccinare i pazienti prima di aver iniziato la dialisi, quando migliore sarà la capacità di risposta immunitaria; secondariamente, è doveroso sottoporre a screening per la ricerca di HBV i pazienti sottoposti a dialisi; quindi è opportuno effettuare la vaccinazione dei soggetti HBsAg-negativi, ricorrendo a protocolli vaccinali accelerati a 4 dosi (tempi 0, 1, 2, 6 mesi) rinforzati (0,20µg x2) oppure a vaccini potenziati con adiuvanti, registrati specificamente per i pazienti nefropatici. Si raccomanda inoltre di verificare la risposta al vaccino in questi pazienti e di monitorare nel tempo il titolo anticorpale per effettuare una eventuale dose di richiamo qualora il titolo scenda al di sotto delle 10 mUI/ml.

Qualora si sia **immediatamente esposti al rischio di infezione**, come le vittime di punture accidentali, è possibile, in analogia con quanto si effettua per il neonato da madre HBsAg positiva, effettuare la vaccinazione con una **schedula rapida a 4 dosi (0, 1, 2, 12 mesi)**, che garantisce elevate probabilità di risposta protettiva già dopo le prime 3 dosi.

Per la **profilassi di emergenza in soggetti già esposti**, oltre alla valutazione dell'utilizzo di immunoglobuline specifiche, è possibile effettuare la somministrazione di **3 dosi di vaccino anti-epatite B a 0, 2 e 6 settimane**, oppure la **schedula accelerata 0-7-21 giorni**, seguite in ogni caso da una **dose di richiamo ad un anno** di distanza dalla prima.

Per quanto riguarda i soggetti **“non responder” appartenenti alle categorie a rischio per cui è previsto il controllo sierologico**, coloro che in seguito alla schedula vaccinale primaria con tre dosi non sviluppano una risposta anticorpale (anti-HBs) superiore o uguale a 10 mUI/ml, è necessario effettuare una **quarta dose** di vaccino ed effettuare una **rivalutazione il mese successivo**. Se neanche così si fosse raggiunto un titolo anticorpale superiore a 10 mUI/ml, devono essere somministrate **altre due dosi di vaccino**, che con la quarta dose somministrata precedentemente vanno a comporre un secondo ciclo vaccinale completo (0, 1, 6 mesi), cui deve seguire dopo 1 mese un ulteriore controllo sierologico dell'avvenuta sieroconversione ad anti-HBs. I soggetti che non rispondono a questo nuovo ciclo vaccinale andrebbero adeguatamente informati sulle precauzioni da adottare per evitare l'infezione, e in caso di profilassi post-esposizione dovrebbero ricevere un adeguato trattamento a base di immunoglobuline anti-epatite B, e comunque rivolgersi ai centri di secondo livello, per valutare ulteriori possibili approcci al problema della non rispondenza al vaccino.

Si rammenta l'opportunità di utilizzo di un vaccino combinato epatite A + epatite B nei casi di esposizione imminente a rischio per entrambe le infezioni (es. viaggiatori in aree ad elevata endemia).

Bibliografia essenziale

- 1) Zitt E, Hafner-Giessauf H, Wimmer B, Herr A, Horn S, Friedl C, Sprenger-Mähr H, Kramar R, Rosenkranz AR, Lhotta K. Response to active hepatitis B vaccination and mortality in incident dialysis patients. *Vaccine*. 2017; 35: 814-820.
- 2) Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P. Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS04 in Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40: 584-92.
- 3) Hernández-Bernal F, Aguilar-Betancourt A, Aljovin V, Arias G, Valenzuela C, de Alejo KP et al. Comparison of four recombinant hepatitis B vaccines applied on an accelerated schedule in healthy adults. *Hum Vaccin* 2011; 7: 1026-36.
- 4) Bonanni P, Bonaccorsi G. Vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine*. 2001;19: 2389-94.

Vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* tipo b

La vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo b viene offerta attivamente a tutti i nuovi nati. Le dosi di vaccino sono 3, da impiegare per via intramuscolare: al 3°, 5° e all'11°-13° mese. Anche questo vaccino è contenuto nel vaccino esavalente combinato DTPa-Hib-Hep B-IPV.

Il rischio più elevato di malattie invasive da Hib è storicamente nei bambini tra 0 e 6 anni. Ciò spiega la raccomandazione di utilizzo per fascia di età nei primi 5 anni di vita. Va tuttavia precisato come l'indicazione del vaccino non abbia limiti superiori di età. Infatti, il vaccino non è mai sconsigliato, anche perché in assenza di vaccinazione le malattie invasive da Hib come meningite, sepsi ed epiglottite possono verificarsi a qualunque età.

La vaccinazione è fortemente raccomandata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre forme invasive da Hib per la presenza di patologie o condizioni predisponenti:

- asplenia anatomica o funzionale o candidati a splenectomia elettiva;
- anemia a cellule falciformi;
- soggetti trapiantati di midollo;
- soggetti in attesa di trapianto di organo solido;
- immunodeficienze congenite o acquisite (es. difetti anticorpali totali o parziali come il deficit di IgG2, deficit di complemento, immunosoppressione da chemioterapia e/o radioterapia, HIV positivi).

I bambini che hanno avuto una infezione da Hib ad un'età inferiore ai 24 mesi non sono da considerare protetti e restano, dopo l'infezione, a rischio di contrarre una nuova infezione. Per questo devono essere vaccinati a distanza di un mese dall'infezione o, successivamente, al più presto, come se non fossero mai stati vaccinati. Per quanto riguarda la vaccinazione di **categorie a rischio** ci si può basare su quanto suggerito dai Centers for Disease Control and Prevention statunitensi. In particolare, oltre a seguire il calendario per il vaccino esavalente sotto i 12 mesi di vita, per i soggetti che iniziano la vaccinazione tra i 12 e i 59 mesi di vita devono essere previste due dosi a distanza di almeno 2 mesi (una sola dose se avevano effettuato una o due dosi nel primo anno di vita; nessuna dose se correttamente immunizzati nel primo anno di vita).

Per i pazienti di età <60 mesi di vita in chemioterapia, se il calendario di vaccinazione è stato completato più di 14 giorni prima dell'inizio della chemioterapia, non è necessaria alcuna dose aggiuntiva. Nel caso invece il soggetto abbia ricevuto una dose a meno di 14 giorni di distanza, si raccomanda di ripetere tale dose 3 mesi dopo la sospensione della chemioterapia (ed eventualmente concludere il ciclo di vaccinazione).

Per pazienti di età >15 mesi e candidati alla splenectomia, se non già immunizzati, è raccomandata l'effettuazione di una dose prima della procedura chirurgica. Una dose di vaccino deve essere somministrata anche ai pazienti asplenic di età >60 mesi (inclusi gli adulti), e ai soggetti anti-HIV positivi di età compresa tra 1 e 18 anni. In soggetti che abbiano ricevuto trapianto di cellule staminali, vanno somministrate 3 dosi ai mesi 0, 1, 2 dopo 6-12 mesi dal trapianto. Per tutte le altre categorie a rischio è raccomandata la somministrazione di 1 dose.

Bibliografia essenziale

- 1) American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* Infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: 367-375.
- 2) Giufrè M, Cardines R, Caporali MG, Accogli M, D'Ancona F, Cerquetti M. Ten years of Hib vaccination in Italy: prevalence of non-encapsulated *Haemophilus influenzae* among invasive isolates and the possible impact on antibiotic resistance. *Vaccine*. 2011; 29: 3857-62.
- 3) Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13: 359-368.

Vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita dalla Regione Europea dell'OMS rappresenta una delle più urgenti priorità di sanità pubblica e deve essere perseguita con ogni mezzo, soprattutto attraverso il raggiungimento di coperture del 95% con due dosi nell'infanzia e recuperando i suscettibili in età adolescenziale ed adulta in tutte le occasioni opportune (vedi sotto).

La vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella può essere eseguita nell'infanzia contemporaneamente con un vaccino tetravalente o separatamente con il vaccino MPR e utilizzando un vaccino varicella monovalente. Sia nell'uno, sia nell'altro caso, la vaccinazione consta di due dosi: la prima dose al **13°-15° mese** e la seconda a **5-6 anni**: l'esecuzione della seconda dose è ritenuta indispensabile per una buona immunizzazione. Specialmente in situazioni epidemiche, è consigliabile **anticipare la somministrazione della seconda dose** di vaccino MPRV (o MPR+V) a distanza comunque non inferiore ad un mese dalla prima somministrazione. Il completamento in breve tempo del ciclo previsto di due dosi consente il raggiungimento di una completa immunizzazione anticipatamente, e può ridurre i casi di infezioni *breakthrough*, contribuendo agli obiettivi del Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita. L'effettuazione di due dosi ravvicinate deve quindi essere ritenuta preferibile in corso di focolai epidemici o laddove siano presenti sacche di basse coperture vaccinali. Il vaccino MPRV è co-somministrabile con gli altri vaccini raccomandati al 13°-15° mese di vita e a 5-6 anni. In particolare, da scheda tecnica, con il vaccino esavalente (e con tutti i vaccini singoli o variamente combinati in esso contenuti), con i vaccini anti-meningococcici sia proteici che polisaccaridici coniugati, con anti-pneumococcici e anti-epatite A. Per comodità di utilizzo la prima dose di MPRV potrebbe essere effettuata in co-somministrazione con vaccino anti-meningococco ACWY coniugato, e la seconda con vaccino DTPa/IPV. Si richiama (come già evidenziato nella introduzione del presente documento) al fatto che qualsiasi co-somministrazione è possibile, a meno che ciò non sia esplicitamente escluso in scheda tecnica.

In corso di epidemia la somministrazione della prima dose può essere anticipata già a partire dai 6 mesi di età; tuttavia poiché nel secondo semestre di vita non tutti i lattanti sono in grado di rispondere al vaccino contro il morbillo e a quello contro la parotite epidemica (la possibilità di risposta è tanto minore quanto minore è l'età del vaccinando, potendo essere presenti anticorpi passivi materni diretti contro i virus anche vaccinali), di questa prima dose anticipata non deve essere tenuto conto, per cui la vera prima dose da conteggiare va successivamente effettuata dopo il compimento del primo anno e la seconda dose effettiva a 5-6 anni, come da calendario.

Le **vaccinazioni contro il morbillo e la varicella** (ma non quelle contro parotite e rosolia) sono **efficaci anche post-esposizione**, quando l'esposizione sia stata saltuaria e la vaccinazione venga eseguita entro 72 ore (morbillo) o entro 5 giorni (varicella) dal contatto.

La vaccinazione post-esposizione dovrebbe essere presa in considerazione anche in tutti coloro che hanno ricevuto una sola dose di vaccino MPR o MPRV, purché l'unica dose somministrata sia antecedente di almeno 4 settimane.

Dei vaccini contenuti nel preparato trivalente MPR o nel tetravalente MPRV, quello contro la parotite è risultato il meno immunogeno e di conseguenza quello meno efficace sul campo. Tuttavia, secondo l'esperienza finlandese e statunitense, quando si raggiungano e si superino coperture del 95% con 2 dosi di vaccino si assiste prima alla riduzione e poi alla scomparsa dei casi di parotite epidemica. Dati sugli episodi epidemici verificatisi nel mondo suggeriscono che l'efficacia protettiva potrebbe diminuire nel tempo, pertanto, in caso di epidemie di parotite, è possibile somministrare una terza dose di vaccino alle persone a rischio per l'epidemia.

La **vaccinazione contro la rosolia** nell'infanzia consta di due dosi di vaccino MPR o MPRV, di cui la prima al 13°-15° mese e la seconda a 5-6 anni, eventualmente in co-somministrazione con altri vaccini (vedi morbillo).

La strategia della vaccinazione universale dell'infanzia ha come obiettivo primario la prevenzione della rosolia congenita. Per questo l'attenzione alla vaccinazione e alla sorveglianza non sono limitate all'età pediatrica ma devono essere estese a tutte le età.

È importante ricordare che dal 2005, con l'entrata in vigore del nuovo sistema di sorveglianza, tutti i casi di sospetta rosolia in gravidanza, per lungo tempo non sorvegliati sistematicamente, debbono essere notificati tempestivamente con apposito modello di flusso.

Si richiama l'importanza dell'esecuzione routinaria del Rubeo-test per tutte le donne in età fertile, specialmente nel corso di visite in previsione della gravidanza, con conseguente vaccinazione delle non immuni, pratica incredibilmente ancora oggi talora disattesa. A supporto del Nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita approvato dalla Conferenza Stato-Regioni in data 23 marzo 2011, si raccomanda di vaccinare anche:

- **le donne che effettuano una interruzione di gravidanza** senza evidenza sierologica di immunità o documentata vaccinazione;
- **le puerpere senza evidenza sierologica di immunità o documentata vaccinazione.** La vaccinazione deve essere effettuata dopo il parto, prima della dimissione dal reparto maternità, con un intervento tardivo ma ancora utile. In effetti, la diffusione della vaccinazione contro la rosolia, e soprattutto l'azione di recupero delle donne in età feconda che erano sfuggite alla vaccinazione è oggi una priorità di sanità pubblica.
- **il personale suscettibile** (uomini e donne) esposto a rischio professionale
- **tutti gli operatori sanitari** (uomini e donne) **suscettibili.**
- Inoltre, **si raccomanda la vaccinazione attiva e gratuita con MPR a tutti gli adulti non immuni anche per una sola delle tre malattie oggetto della vaccinazione, con due dosi di vaccino. I soggetti adulti non immuni devono essere informati e vaccinati in tutte le occasioni opportune** (ad esempio, altre vaccinazioni nei viaggiatori, certificazioni per attività sportive, ricoveri o visite mediche per qualsiasi ragione, etc.). Sono inoltre raccomandate iniziative di **ricerca attiva e vaccinazione dei suscettibili** (ad esempio, offerta ai diciottenni al raggiungimento della maggiore età, vaccinazione di operatori sanitari, militari e della scuola all'atto dell'assunzione, etc.)

Per quanto attiene alla **varicella, ai bambini, anamnesticamente negativi che effettuano a 5-6 anni la vaccinazione MPRV** dopo aver ricevuto una precedente dose di MPR, **è indicata la somministrazione di una dose di vaccino antivariella monovalente da effettuare appena possibile e comunque alla prima occasione opportuna a una distanza di almeno un mese dalla prima.** I bambini, anamnesticamente negativi per varicella, che sono stati vaccinati al 13°- 15° mese con solo MPR e non come previsto con MPRV possono essere vaccinati prima dei 6 anni, alla prima occasione opportuna, con varicella monovalente e successivamente a 5-6 anni con MPRV.

La disponibilità del **vaccino tetravalente MPRV** permette di agevolare il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- 1) **raggiungere coperture $\geq 70\%$, per impedire la comparsa dell'”effetto perverso”**, cioè lo **spostamento dell'età d'insorgenza della malattia verso l'adolescenza e l'età del giovane adulto, quando sono più frequenti le forme complicate** (la bassa contagiosità del virus della varicella in Italia rende più agevole il raggiungimento della soglia di immunità di gregge - in quanto più bassa – il che evita lo spostamento dell'età di infezione);
- 2) **somministrare sempre due dosi**, qualunque sia l'età del soggetto da vaccinare.

Uno dei vantaggi della vaccinazione MPRV risiede anche nel fatto che l'aggiunta della vaccinazione contro la varicella non richiede un aumento delle sedute vaccinali da parte dei servizi di vaccinazione. L'utilizzo del **vaccino MPRV** deve essere **condiviso con i genitori** attraverso un'adeguata informazione per la prima dose a 13-15 mesi di vita, dato l'incremento del rischio relativo di convulsioni febbrili rispetto alla somministrazione di MPR+V, specie per soggetti con storia familiare positiva, rischio che è tanto più contenuto quanto più precocemente viene eseguita la vaccinazione.

Va tuttavia rimarcato che in termini assoluti i casi rimangono rari, che l'evoluzione delle convulsioni febbrili è benigna con risoluzione in breve tempo. I vantaggi dell'utilizzo del vaccino quadrivalente in termini di raggiungimento di più elevate coperture, conseguente maggiore riduzione dei casi di varicella, e maggiore riduzione dei casi di convulsioni febbrili nei soggetti predisposti provocati dalla varicella naturale **rendono l'uso del vaccino MPRV comunque preferibile in**

un'ottica di sanità pubblica rispetto alla somministrazione separata di MPR+V, che deve in ogni caso essere garantita quale scelta alternativa.

I bambini di età compresa tra 5 e 6 anni (seconda dose) che ricevono MPRV non hanno un rischio aumentato di avere convulsioni febbrili rispetto a coloro che ricevono MPR+V. Pertanto l'uso di MPRV invece di MPR+V è fortemente raccomandato a questa età.

È ormai ampiamente dimostrato che la vaccinazione di un suscettibile non si accompagna **mai** a una **diffusione ai contatti dei virus vivi attenuati del vaccino**, eccetto il caso di sviluppo, nel vaccinato, di rash da varicella.

Il rischio di diffusione ai contatti di virus vivo attenuato vaccinale contro la varicella è evento teoricamente possibile, ma **considerato eccezionale**. Per estrema precauzione, in caso di eruzione simil-varicellosa in sede di inoculo con formazione di poche vescicole in convivente di immunodepresso, può essere considerata la possibilità di evitare il contatto diretto con le lesioni, previa copertura con garze delle vescicole fino ad avvenuta guarigione.

Per questi motivi:

- **Può essere vaccinato con MPR, MPRV o V il figlio di una madre suscettibile in stato di gravidanza**
- **Può essere vaccinato con MPR, MPRV o V un bambino, convivente con un soggetto immunocompromesso** (immunodepressione primitiva o secondaria incluso AIDS) **senza che questo comporti alcun incremento del rischio per quest'ultimo.**
- In caso di vaccinazione di una donna in età fertile, è sufficiente raccomandare di **non intraprendere una gravidanza nel mese successivo alla esecuzione dell'immunizzazione** (e non nei successivi 3 mesi come veniva raccomandato fino a qualche anno fa). Tale riduzione del periodo di cautela deriva **dall'osservazione rassicurante su diverse migliaia di donne inavvertitamente immunizzate all'inizio di una gravidanza misconosciuta**. La vaccinazione con MPR e V non va in effetti mai eseguita in gravidanza: tuttavia se questa evenienza si verificasse, essa, sulla base di larghe esperienze internazionali, **non rappresenterebbe mai un'indicazione all'interruzione precoce di gravidanza**, perché i virus attenuati del vaccino solo eccezionalmente sono stati trovati nella placenta e ancora più di rado nel prodotto del concepimento, e perché **mai sono state osservate conseguenze di qualsiasi tipo, né nell'embrione, né nel feto, né nel neonato**. Le madri sieronegative per rosolia non devono essere vaccinate in corso di gravidanza ma dovrebbero essere vaccinate nell'immediato periodo post-parto. Se una donna riceve il vaccino vivo attenuato contro la varicella durante l'allattamento, non si ritrova né DNA del virus della varicella nel latte umano (con metodica PCR), né si ritrovano anticorpi anti-varicella nel bambino. Pertanto, in caso di rischio di infezione, **la madre che allatta può essere vaccinata con vaccino anti-varicella.**

Soggetti anamnesticamente negativi per varicella all'età di 12 anni o più debbono essere vaccinati con due dosi di vaccino varicella monovalente, a distanza di un mese o più l'una dall'altra. Si raccomanda fortemente **l'offerta attiva** a questa età per evitare il raggiungimento dell'età adulta in stato di suscettibilità. Questo intervento deve avere la sua massima efficienza nei primi 7 anni dall'introduzione della vaccinazione universale dell'infanzia, in considerazione della diminuzione della forza di infezione che si osserverà nei soggetti tra i 6 e i 12 anni in conseguenza della copertura dei bambini a 13-15 mesi e a 5 anni.

Dal momento che la vaccinazione anti-varicella è stata introdotta da tempo con elevate coperture in oltre la metà delle Regioni italiane, mentre è divenuta dapprima offerta attivamente e gratuitamente come LEA in tutta Italia con il PNPV 2017-19, e successivamente obbligatoria per i nuovi nati dal 2017, è particolarmente importante che siano raggiunte e mantenute elevate coperture in ogni Regione italiana, al fine di evitare possibili spostamenti della malattia verso l'età adulta (invece di una netta riduzione di casi, complicanze ed ospedalizzazioni con elevate coperture) nel caso non venga perseguita una strategia di solido e duraturo incremento delle coperture.

Peraltro, prova dell'avvenuta immunizzazione contro le 4 infezioni è normalmente richiesta anche agli studenti universitari che si recano all'estero per periodi di studio (Erasmus), motivo per il quale va posta attenzione particolare alla vaccinazione.

Per quanto concerne le **categorie a rischio**, si raccomanda che la vaccinazione anti-varicella sia offerta ai seguenti gruppi di popolazione, elencati in ordine di priorità.

a. Le persone suscettibili, che vivono con persone immunodepresse, quali persone con AIDS o altre manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV, neoplasie che possano alterare i meccanismi immunitari con deficit dell'immunità cellulare, o con ipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia o in trattamento con farmaci immunosoppressori di lunga durata.

b. Le persone senza precedenti di varicella con patologie ad elevato rischio, ad esempio:

1) **con malattia neoplastica** in remissione e ad almeno 3 mesi di distanza dall'ultima chemioterapia. Nel caso in cui la terapia abbia incluso l'utilizzo di farmaci biologici contro i linfociti B, l'intervallo dovrà essere di almeno 6 mesi;

2) **con insufficienza renale cronica** in virtù del fatto che potrebbero diventare candidati a trapianto renale e che il vaccino non potrebbe essere somministrato in pazienti in immunosoppressione post-trapianto;

3) **bambini con infezione da HIV e con percentuale di linfociti CD4+ superiore a 15%, e adulti con infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di linfociti CD4+ \geq 200/ mL;**

4) **soggetti con asplenia anatomica o funzionale.**

c. Le donne in età fertile senza precedenti di varicella, analogamente a quanto effettuato nei confronti delle suscettibili per rosolia; la vaccinazione va praticata procrastinando la possibilità di intraprendere la gravidanza per 1 mese

d. Le persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario. Prioritariamente la vaccinazione dovrebbe essere eseguita dal personale sanitario che è a contatto con i bambini o con le persone immunodepresse.

e. I lavoratori suscettibili che operano nei seguenti ambienti: asili nido, scuole materne, scuole primarie, scuole secondarie.

Bibliografia essenziale

- 1) Zimmerman LA, Muscat M, Singh S, Ben Mamou M, Jankovic D, Datta S et al. Progress Toward Measles Elimination - European Region, 2009-2018. Progress Toward Measles Elimination - European Region, 2009-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 ;68: 396-401.
- 2) American Academy of Pediatrics. Measles. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: 537-550.
- 3) Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. Disponibile al link: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>
- 4) Peltola H, Jokinen S, Paunio M, Hovi T, Davidkin I. Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. Lancet Infect Dis. 2008; 8:796-803.
- 5) Gavrielov-Yusim N, Hoshen M, Singer SR, Neumann L, Balicer RD. The weight of MMRV-related febrile convulsions among other clinical factors contributing to febrile convulsions in children. Vaccine. 2014; 32: 4954-9
- 6) Gabutti G, Kuhdari P, Ferioli S, Trucchi C. Hospital admissions for seizure in Italy: a decennial retrospective analysis with a special focus on the burden in the pediatric age. Neurol Sci. 2015; 36:1667-73.
- 7) Salmaso S, Scalia Tomba G, Mandolini D, Esposito N. Valutazione del potenziale impatto in Italia di programmi estesi di vaccinazione anti-varicella secondo un modello matematico Epidemiol Prev. 2003; 27: 154-60.

Vaccinazione contro lo pneumococco

Il **vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV)** rappresenta un **presidio fondamentale nella lotta contro le malattie infettive pediatriche**. Oggi nel mondo la vaccinazione pneumococcica pediatrica rappresenta secondo l'OMS la più alta priorità sia in termini di sua introduzione nei Programmi Nazionali di Immunizzazione, sia per il raggiungimento di elevate coperture, perché **lo pneumococco è di gran lunga il patogeno che causa più morti a livello globale tra le malattie infettive vaccino-prevenibili**.

La presenza nei vaccini coniugati di più recente sviluppo e largo utilizzo dei polisaccaridi coniugati di alcuni degli pneumococchi attualmente maggiormente implicati nelle patologie pediatriche (19A, 1, 3, 5, 6A, 7) ha permesso di ottenere, immediatamente dopo l'applicazione, un'elevata efficacia verso l'85-90% circa delle forme invasive pneumococciche dell'infanzia.

Il vaccino può essere co-somministrato con l'esavalente o con qualsiasi altro vaccino.

Il vaccino viene somministrato con 3 dosi nel primo anno di vita (al **terzo mese, al quinto mese e all'11°-13° mese**).

Se la vaccinazione inizia nel secondo semestre di vita, vanno eseguite ugualmente 3 dosi a distanza di sei-otto settimane l'una dall'altra; due dosi se si inizia dopo il compimento del primo anno; per il solo vaccino PCV13, una dose se si inizia dopo il compimento del secondo anno.

Il vaccino coniugato 13-valente è autorizzato per tutte le fasce di età, mentre il vaccino coniugato 10-valente è autorizzato fino ai 5 anni di vita.

Dal 2010 al 2017 il vaccino coniugato pneumococcico a 13 valenze (PCV13) è stato il solo vaccino coniugato pneumococcico adottato in Italia per l'immunizzazione dei nuovi nati. Il vaccino a 10 valenze (PCV 10) è attualmente utilizzato nel programma di immunizzazione in una Regione italiana. Dal luglio 2015 la scheda tecnica del vaccino PCV10 include l'effetto di cross-reattività nei confronti del ceppo 19A.

Allo stato attuale delle conoscenze, degli studi scientifici e dei dati di sorveglianza disponibili, **il Board del Calendario per la Vita ritiene opportuno continuare a raccomandare l'utilizzo del vaccino a 13 valenze per la immunizzazione infantile nel nostro Paese** per le ragioni di seguito dettagliate.

Se è chiaro che per i dati di efficacia sul campo (*'effectiveness'*) nei confronti dei sierotipi inclusi in ciascuno dei due vaccini, PCV10 e PCV13 siano sostanzialmente paragonabili, non esiste analogo evidenza per i sierotipi non contenuti nel vaccino 10-valente.

Certamente la valutazione di efficacia sul campo, di impatto sulle diverse patologie da pneumococco e di rimpiazzo sierotipico rappresenta una delle sfide più difficili in paragone con tutte le altre vaccinazioni. I dati raccolti nei diversi Paesi che utilizzano l'uno, l'altro o entrambi i vaccini sono di ardua comparazione per le numerose variabili che entrano in gioco nella valutazione di efficacia su campo e di impatto dei programmi di vaccinazione: diverse coperture vaccinali raggiunte per tempi variabili, differente livello di base di incidenza delle patologie pneumococciche attribuibili ai sierotipi vaccinali, fluttuazioni naturali di incidenza dei diversi sierotipi, pattern di contatto sociale, etc.

Ma proprio per tale ragione, **l'eventuale passaggio da una vaccinazione a più ampia copertura diretta ad una il cui effetto sui sierotipi non direttamente contenuti nel vaccino non sia stato dimostrato in modo certo nel breve e nel medio-lungo termine appare scelta azzardata e potenzialmente portatrice di aumento dei casi di patologia pneumococcica anche grave non giustificabile**. Se è vero che nessun vaccino offre il 100% di efficacia anche nei confronti degli agenti batterici i cui antigeni siano direttamente presenti nel preparato vaccinale, è possibile che l'effetto cross-reattivo, pur riportato per PCV10 riguardo al sierotipo 19A, determini una protezione chiaramente inferiore di e di minore durata rispetto all'effetto diretto degli antigeni presenti nel vaccino PCV13.

In tal senso, sono rilevanti i dati recentemente riportati dalla sorveglianza del Belgio, dopo passaggio da PCV13 a PCV10. Il presupposto per tale decisione era stata la ormai ridotta circolazione dei sierotipi vaccinali contenuti nel PCV13, incluso 19A. Il passaggio da utilizzo di PCV 13 a PCV10 era avvenuto nel luglio 2015 nelle Fiandre, e nel maggio 2016 nella Vallonia. Il sistema di sorveglianza ha rilevato un incremento dei casi di malattia invasiva pneumococcica nei soggetti di età tra 0 e 2 anni da 121 isolati nel 2015 a 154 nel 2017. Per quanto riguarda il sierotipo 19A, i casi sono passati da 2 nel 2015 a 17 nel 2017, a 23 nei primi nove mesi del 2018. In un recente lavoro è stato evidenziato che nello stesso Paese, dopo lo switch da vaccino PCV13 a PCV10, lo stato di portatore per i sierotipi non contenuti in PCV10 ma presenti in PCV13 è aumentato in modo significativo. Pur trattandosi, ovviamente, di una rilevazione puntiforme di incremento su un solo anno, tale dato di sorveglianza ha comunque spinto nel dicembre 2018 le autorità sanitarie del Belgio a ritornare ad una raccomandazione di uso esclusivo del vaccino 13-valente. La motivazione è stata che la priorità in termini di sanità pubblica agli occhi del Consiglio Superiore della Sanità è la prevenzione delle infezioni pneumococciche invasive, specialmente nei bambini al di sotto dei due anni, e che pertanto è necessario proporre il vaccino che offra la più ampia protezione, considerando l'epidemiologia locale e la sua evoluzione a seguito dell'introduzione di differenti vaccini coniugati.

Di diverso segno potrebbero apparire ad una valutazione non dettagliata i risultati di un altro Paese nord-europeo, la Svezia, dove un recente lavoro ha rilevato un impatto globale sulle malattie invasive pneumococciche non statisticamente diverso tra le contee che hanno utilizzato il vaccino 10 valente e le contee che hanno utilizzato il vaccino 13 valente. Tuttavia, lo studio ha dimostrato anche che l'impatto dei due vaccini su sierotipi rilevanti come il 19A e il 6C è stato sostanzialmente differente. Infatti, in tutti i gruppi di età, il sierotipo 19A è aumentato di 7 volte dal 2007 al 2013-16 nelle contee che hanno utilizzato PCV10, mentre l'incidenza è rimasta inalterata nelle contee che hanno utilizzato PCV13. Analogamente, c'è stato un incremento del sierotipo 6C nelle contee PCV10, non riscontrato nelle contee PCV13.

Vale la pena rammentare come il valore del vaccino pneumococcico coniugato si estrinsechi anche per il suo importante impatto sulla antimicrobico-resistenza, e come proprio il 19A sia uno dei sierotipi per i quali sono stati riscontrati fenomeni di multi-antibiotico resistenza più frequenti.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha recentemente emanato un *'Position paper on Pneumococcal Conjugate Vaccines in infants and children under 5 years'*, nel quale, dopo un'analisi dei dati a livello mondiale, si conclude che *'PCV10 e PCV13 hanno immunogenicità e impatto comparabile sulle malattie pneumococciche invasive, polmonite e stato di portatore naso-faringeo per quanto riguarda i sierotipi condivisi. Mentre sono state riscontrate differenze nella loro immunogenicità ed impatto sui 3 sierotipi inclusi nel PCV13 e non nel PCV10 e sul sierotipo 6C, al momento c'è insufficiente prova che i due vaccini differiscano nel loro impatto sul carico di malattia globale da pneumococco. PCV13 potrebbe avere un vantaggio dove il carico di patologia attribuibile ai sierotipi 19A e 6C è rilevante. La scelta del prodotto da utilizzare in un Paese dovrebbe basarsi su caratteristiche programmatiche, fornitura dei vaccini, prezzo, prevalenza locale e regionale di sierotipi di vaccino nonché modelli di resistenza antimicrobica'*. Ma lo Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization dell'OMS nello stesso documento suggerisce pure come una volta che il programma vaccinale sia iniziato con un vaccino, non sia raccomandato il suo cambiamento, a meno che uno o più fattori che hanno portato alla scelta del prodotto non siano mutati in modo sostanziale.

Pertanto, sembra prudente **non modificare scelte che hanno portato fino ad oggi alla riduzione dei casi di malattia da sierotipi contenuti nel PCV13 ovunque tale vaccino sia stato utilizzato, a fronte della possibilità che sierotipi di grande rilevanza clinica riemergano dopo utilizzo di PCV10..** Sarà necessario proseguire le sorveglianze iniziate nei diversi Paesi per avere dati sull'impatto delle scelte per l'uno o l'altro vaccino anche nel medio-lungo termine.

Nell'ipotesi più ottimistica, cioè che PCV10 fornisca risultati sovrapponibili a PCV13, il solo criterio di selezione rimarrebbe di carattere puramente economico, facendo propendere per il vaccino meno costoso. Ma tale scelta, anche nell'ottica del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, che più volte richiama la necessità di **fornire alla popolazione italiana la massima protezione disponibile**, appare quantomeno discutibile sul piano etico, essendo le patologie pneumococciche diffuse e potenzialmente gravi e mortali.

In aggiunta, allo stato delle evidenze, l'utilizzo di un vaccino dotato di maggiore immunogenicità in termini di titoli anticorpali opsonofagocitici (OPA) e di più elevati livelli di cellule B di memoria pare garantire maggiormente sull'effetto protettivo nel tempo e sull'impatto nei confronti delle patologie pneumococciche non invasive e dello stato di portatore naso-faringeo dei sierotipi vaccinali, consentendo quindi di ottenere importanti effetti di immunità di gregge. Ovviamente, la prosecuzione della sorveglianza e il progressivo accumulo di dati di *effectiveness* e di impatto saranno attentamente monitorati da questo Board per una puntuale verifica delle raccomandazioni espresse.

Indicazioni per condizioni patologiche di Rischio

Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio, sono raccomandate due dosi anche per vaccinazioni dopo il secondo anno di vita.

A tal proposito, **la vaccinazione antipneumococcica è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti:**

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
- alcolismo
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso
- soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento
- anemia falciforme e talassemia,
- immunodeficienze congenite o acquisite,
- asplenia anatomica o funzionale,
- leucemie, linfomi, mieloma multiplo
- neoplasie diffuse
- trapianto d'organo o di midollo
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- HIV positivi,
- portatori di impianto cocleare.

L'utilizzo di una dose iniziale di vaccino pneumococcico coniugato 13-valente deve essere seguita a distanza di almeno 2 mesi dalla somministrazione di vaccino polisaccaridico 23-valente (con possibilità di prolungare tale intervallo ad 1 anno nei soggetti che non abbiano fattori di rischio). Ciò consente di instaurare la memoria immunologica per i 13 sierotipi di pneumococco attualmente contenuti nel vaccino coniugato, fornendo al contempo protezione, sia pure se per un tempo limitato, anche nei confronti delle malattie invasive da sierotipi aggiuntivi non presenti nel vaccino coniugato. L'efficacia della vaccinazione antipneumococcica col vaccino polisaccaridico PPV23 nella prevenzione della malattia invasiva pneumococcica è attorno al 50-80% nel soggetto immunocompetente, inferiore in caso di età avanzata e di co-morbidità.

Per le sue caratteristiche, il vaccino polisaccaridico 23-valente non è efficace al di sotto dei 24-36 mesi, e lo è scarsamente nei soggetti non immunocompetenti. Inoltre, non induce memoria immunologica e sembra mostrare una certa iporesponsività a successive rivaccinazioni; pertanto un *priming* col vaccino coniugato seguito dal vaccino polisaccaridico a non meno di 8 settimane dal primo (meglio se maggiormente distanziato) sembra al momento la scelta più opportuna per un uso sequenziale dei due vaccini.

Indicazioni per età

Il vaccino 23-valente (PPV23), oltre che per i pazienti a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie predisponenti, è stato consigliato fino a pochi anni fa quale unica misura vaccinale disponibile a tutti i soggetti d'età superiore o uguale ai 65 anni, con il suggerimento di cogliere l'occasione opportuna della vaccinazione influenzale stagionale. Questa strategia derivava dalla dimostrata predisposizione alla malattia pneumococcica di soggetti infettati dal virus influenzale. Una rivaccinazione era poi indicata a distanza di 5 anni dalla prima, mentre non è stata definitivamente dimostrata l'efficacia e la sicurezza di ulteriori dosi successive. Negli scorsi anni la copertura vaccinale con vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) è risultata molto bassa come valore medio nazionale in Italia, così come nella maggioranza dei Paesi europei.

I dati derivanti dagli studi clinici del PCV13 nei soggetti al di sopra dei 50 anni di età documentano che l'immunogenicità del vaccino coniugato non è inferiore, ma anzi, è risultata significativamente superiore al quella del PPV23 sulla maggior parte (8/12) dei sierotipi comuni ai due vaccini. Il PCV13, infatti, essendo coniugato, induce una risposta T-dipendente con produzione di IgG a maggiore affinità. Inoltre, il PCV13, mostrando anche nell'adulto un miglior priming, induce una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV13 che di una successiva vaccinazione con PPV23. PCV13 non mostra la iporesponsività rilevata invece dopo dosi ripetute con solo PPV.

I dati dello studio CAPiTA condotto in Olanda e pubblicati nel 2015 hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo del vaccino PCV13 nei confronti delle malattie pneumococciche invasive (75%), ma anche nei confronti di un primo episodio di polmonite acquisita in comunità (45%) e di un primo episodio di polmonite non batteriemia (45%) sostenuta da sierotipi vaccinali. L'efficacia è stata mantenuta per i 4 anni di follow-up dello studio.

Per tali ragioni si raccomanda la somministrazione sequenziale di PCV13 + PPV23 in una (sessantacinquenni) o più coorti di soggetti a rischio per età.

Gli studi clinici sull'adulto effettuati ad oggi dimostrano che:

- quando somministrato da solo o per primo in una schedula sequenziale, in adulti >50 anni, PCV13 può dare i migliori vantaggi immunologici derivanti dal fatto di essere un vaccino coniugato
- la capacità di *priming* pone PCV13 come nuova opportunità per soggetti che siano stati vaccinati in precedenza con PPV23
- in particolare PCV13 può essere raccomandato per adulti ≥ 50 anni indipendentemente dalla loro storia vaccinale:
 - adulti naïve per il vaccino PPV23
 - adulti precedentemente vaccinati (>1anno) con PPV23
 - adulti di cui non è nota la storia vaccinale

Una dose di PPV deve seguire e mai precedere quella di PCV13. Tale sequenzialità **non deve essere inferiore a 8 settimane nei soggetti a rischio** (negli studi registrativi dell'adulto i dati sono peraltro relativi ad un anno tra le dosi). Studi recenti tendono a mostrare che l'effetto memoria migliorerebbe sia per una successiva dose di PPV23 che di PCV13 se si allungano i tempi tra le dosi. Sulla base di questi dati si suggerisce di utilizzare le campagne di vaccinazione influenzale come prime occasioni di immunizzazione anche contro lo pneumococco. Peraltro, non essendo quella pneumococcica una vaccinazione da ripetersi annualmente, si richiama l'attenzione sull'opportunità di utilizzare tutti i periodi dell'anno, al di là dell'occasione opportuna della vaccinazione influenzale, per l'offerta sequenziale dei due vaccini.

Bibliografia essenziale

- 1) Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:535–43.
- 2) Knol MJ, Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, van der Ende A. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands. *Emerging Infect Dis* 2015; 21: 2040–4.
- 3) Brandileone MC, Almeida SCG, Minamisava G, Andrade AL. Distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and 5 years after the introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *Vaccine* 2018; 36: 2559–2566.
- 4) Desmet S, Verhaegen J, Van Ranst M, Peetermans WE, Lagrou K. Switch in a childhood pneumococcal vaccination program from PCV13 to PCV10: a defensible approach? *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 830–31.
- 5) Izurieta P, Breuer T. Interpretation of the switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10 in Belgium. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 831–32.
- 6) Desmet S, Peetermans WE, Lagrou K. Switch in childhood pneumococcal vaccine in Belgium. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 945-46.
- 7) Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine* 2018; 36: 1934–40.
- 8) Naucier P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate
- 9) Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65: 1780–90.e1.
- 10) World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. *Weekly Epidemiological Record*, 2019; 94: 85-104.
- 11) Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. *Vaccine* 2013; 31:3577-84.
- 12) Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013; 31: 3585-93.
- 13) Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault CH et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-2.

Vaccinazione contro il meningococco ACWY

Le patologie invasive da meningococco, pur non frequenti, costituiscono una seria minaccia alla salute e sono, tra le malattie prevenibili mediante vaccino, quelle percepite come più drammatiche dalla popolazione.

Il verificarsi anche di relativamente pochi casi di malattia rappresenta un evento drammatico, gravato da un'elevata probabilità di morte e di sequele permanenti. La scheda adottata per l'immunizzazione con **vaccino coniugato quadrivalente ACWY** (o con vaccino monovalente anti-meningococco C ove ancora utilizzato) prevede **una sola dose dopo il compimento del primo anno di vita** (salvo casi di particolare rischio individuale, per i quali può essere considerata, limitatamente al vaccino monovalente, la scheda a 3 dosi al 3°, 5° e 13° mese di vita – quest'ultima preferenzialmente con vaccino quadrivalente ACWY).

Poiché con questo calendario, a cavallo del primo anno di vita, è previsto che siano eseguite le vaccinazioni con esavalente, contro lo pneumococco, contro morbillo, parotite, rosolia, varicella, quadrivalente ACWY (o meningococco C) e contro meningococco B, viene suggerito che in una prima seduta vaccinale (11° mese) vengano eseguite in co-somministrazione le vaccinazioni esavalente + pneumococco, per le quali non è indispensabile aver compiuto il primo anno, mentre in una seconda e terza seduta, a una distanza di tempo qualsiasi (comunque dopo il compimento dell'anno), la co-somministrazione dei rimanenti vaccini sia effettuata secondo una delle possibili combinazioni riportate nello schema ad inizio documento (vedi).

Il recente cambiamento del trend epidemiologico, che vede un aumento dei casi di infezione da sierotipi W e Y in diversi Paesi europei, tra cui l'Italia, indica chiaramente **l'adozione del quadrivalente coniugato quale vaccino di elezione sia per la dose dopo il compimento del primo anno di vita, sia per il richiamo a tutte le età**. Peraltro, sono già presenti a livello internazionale, ed anche nel nostro Paese, evidenze di un possibile *switch* capsulare di ceppi ipervirulenti (es. ST11), motivo per il quale una più ampia copertura appare opportuna per evitare fenomeni di cosiddetto 'escape' che possono presentarsi in caso di sola copertura nei confronti del meningococco C.

In considerazione del fatto che la protezione verso la malattia è correlata ai titoli anticorpali specifici, e che **dopo 5 anni** dall'immunizzazione **una rilevante quota di vaccinati non risulti protetta con certezza**, una dose booster dovrebbe essere introdotta nel periodo tra **6-9 anni** di età, soprattutto qualora sussistano particolari condizioni epidemiologiche di diffusione di ceppi ipervirulenti, come verificatosi (e conseguentemente effettuato) in Regione Toscana nel 2015-2016. Per coloro che non avessero ricevuto la dose booster tra 6-9 anni, è fortemente raccomandata una **dose nel dodicesimo anno di vita**, tenendo conto dei dati epidemiologici che indicano una ripresa del numero di casi nell'adolescenza.

Si ribadisce che l'indicazione alla vaccinazione nell'età adolescenziale permane anche per i ragazzi già immunizzati durante l'infanzia ed anche per coloro che abbiano già effettuato il booster in età prepubere, tenendo conto di una distanza tra le vaccinazioni indicativamente di almeno 5 anni. Infatti, è ormai dimostrato da oltre un decennio che la memoria immunologica indotta dal vaccino coniugato ricevuto nell'infanzia non è sufficiente ad eliminare il rischio di malattia invasiva nell'adolescenza, in quanto la risposta delle cellule B richiede almeno 5-7 giorni per attivarsi in maniera completa, troppi per essere efficace contro la rapida invasività di ceppi virulenti di meningococco non bloccati da un titolo anticorpale che potrebbe essere disceso al di sotto del livello minimo protettivo.

Dal momento che i dati sulla durata della protezione conferita dagli anticorpi battericidi sierici prodotti a seguito della vaccinazione indicano come **dopo 5 anni** dall'immunizzazione una rilevante quota di vaccinati non risulti protetta con certezza, si richiama la necessità di monitorare attentamente la situazione epidemiologica, al fine di verificare se sia opportuno raccomandare l'effettuazione di successive dosi singole di vaccino quadrivalente coniugato **in sincronia con la suddetta cadenza temporale**.

In Italia sono disponibili due **vaccini tetravalenti coniugati (ACWY)**, motivo per il quale questi vaccini hanno completamente sostituito per tutte le indicazioni il precedente tetravalente polisaccaridico.

Il vaccino tetravalente coniugato (ACWY) è raccomandato a tutti i soggetti a rischio affetti dalle seguenti patologie:

- . talassemia e anemia falciforme
- . condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi)
- . diabete mellito tipo 1
- . insufficienza renale con creatinina clearance <30 ml/min
- . immunodeficienze congenite
- . malattie epatiche croniche gravi
- . perdita di liquido cerebrospinale
- . difetti dei toll like receptors di tipo 4
- . *infezione da HIV*
- . *difetti congeniti del complemento (C3, C5-9, Properdina, Fattore D, e Fattore H)*
- . *asplenia funzionale o anatomica*

Per le ultime tre condizioni di rischio sopraelencate, sono indicate 2 dosi di vaccino a distanza di 8-12 settimane una dall'altra.

In caso di splenectomia, il vaccino deve essere comunque somministrato anche se era stato già somministrato con il calendario routinario dell'infanzia

Altre condizioni di vita che possono costituire indicazione alla vaccinazione con una sola dose sono la nuova assunzione quale militare in ferma volontaria, l'omosessualità maschile, e l'effettuazione di frequenti viaggi o il soggiorno in Paesi in cui la malattia meningococcica è iper-endemica o epidemica (es. "cintura della meningite" dell'Africa Sub-sahariana durante la stagione secca (Dicembre – Giugno), particolarmente se il contatto con la popolazione locale è prolungato, operatori sanitari e non, con elevata probabilità di contagio (ad esempio laboratori di microbiologia, rianimazione, 118, emergenza e urgenza, malattie infettive).

In tutti i soggetti a rischio per condizioni patologiche o di vita è indicata una dose di richiamo ad intervallo di 5 anni.

La vaccinazione con vaccino quadrivalente ACWY è richiesta dal Governo dell'Arabia Saudita per tutti i viaggiatori verso la Mecca durante l'Hajj (pellegrinaggio rituale) annuale, pertanto, si raccomanda l'utilizzo di tale vaccino ai viaggiatori in aree a rischio, alle categorie ad elevato rischio di conseguenze per patologie meningococciche, e a tutti i soggetti per i quali è previsto l'obbligo di protezione con vaccino quadrivalente.

Il Board raccomanda inoltre che la vaccinazione meningococcica ACWY sia offerta in regime di co-pagamento a tutti i cittadini che lo richiedano.

Bibliografia essenziale

- 1) Aguilera J-F, Perrocheau A, Meffre C, et al. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(8):761–7.
- 2) Hedelberg ST, Törös B, Fredlund H, Olcén P, Mölling P. Genetic characterization of the emerging invasive *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 2000 to 2010. *Euro Surveill* 2011; 16: pii 19885.
- 3) Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis.* 2015;60:578–585.
- 4) Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, Miller E. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2006; 194:1745–52.
- 5) Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nature Rev Immunology* 2009; 9: 213-220.
- 6) Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR–2):1-28.

Vaccinazione contro il meningococco B

Abbiamo oggi a disposizione due diversi vaccini contro il Meningococco B:

- il vaccino 4cMenB, un vaccino a 4 componenti (3 proteine ricombinanti di membrana – fHbp, NHBA, NadA – e le vescicole di membrana OMV) autorizzato con schedule diverse a seconda dell'età a partire dal terzo mese di vita;
- Il vaccino a 2 componenti (due varianti fHbp) autorizzato con due schedule a 2 o 3 dosi, a partire dai 10 anni di età.

La vaccinazione contro il meningococco B rappresenta una necessità epidemiologica, ma anche etica e comunicativa non eludibile.

Per tali ragioni, **il Board del Calendario per la Vita raccomanda di mantenere l'offerta attiva e gratuita per tutti i lattanti con vaccino 4cMenB** come indicata dal PNPV 2017-2019. Peraltro, il Board, valutata l'evidenza di **efficacia sul campo e sicurezza dimostrata dalla schedula off-label del vaccino 4cMenB a tre dosi (2+1)** per i lattanti nel Regno Unito a partire dai 2 mesi di vita (di cui sono state ormai somministrate centinaia di migliaia di dosi), ritiene opportuno raccomandare di **mantenere la attuale schedula a 4 dosi (3+1) a partire dai 2 mesi di vita, e di valutare il possibile passaggio alla schedula 2+1 'inglese'** (eliminando quindi la attuale 3° dose effettuata al 6°-7° mese di vita) **non appena i dati dell'esperienza del Regno Unito saranno pubblicati e verrà conseguentemente aggiornata la scheda tecnica del vaccino.**

L'inizio precoce della vaccinazione anti-meningococco B consente infatti di conferire una protezione almeno parziale prima del picco dei casi, che si colloca tra il 4° e l'8° mese di vita.

La scelta della collocazione delle dosi di meningococco B ha rappresentato infatti un problema di non facile risoluzione, considerate le contrastanti necessità di effettuare 4 somministrazioni nel volgere di pochi mesi, di non effettuare più di 2 iniezioni simultaneamente e, nel limite del possibile, di evitare le co-somministrazioni del vaccino anti-meningococco B con altri vaccini, visto l'incremento delle febbri di grado moderato/elevato ad esse conseguente rilevato durante i trial clinici registrativi del vaccino.

A tale proposito, si vuole sottolineare la **dimostrata sicurezza del vaccino 4cMenB nell'esperienza del Regno Unito, dove il vaccino è stato co-somministrato con le altre vaccinazioni di routine e con il paracetamolo per ridurre il rischio di rialzi febbrili.**

Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire gli schemi di inserimento del vaccino sia con la schedula 3+1 già da tempo adottata sulla base del PNPV2017-2019, sia con la schedula 2+1 'inglese', che sarebbe la migliore soluzione possibile per la protezione precoce contro il meningococco B, ma comporta lo svantaggio di un ritardo nella somministrazione della seconda dose di esavalente e pneumococco e l'inversione della sequenza dei vaccini rispetto alla schedula attuale; sia, ancora, con la schedula 2+1 attualmente approvata in scheda tecnica (schedula 'spagnola'), che inizia dai 3 mesi compiuti.

Tale schedula ritarda il completamento del ciclo di base contro il meningococco B ai 5 mesi compiuti, ma consente come vantaggio di non ritardare il completamento del ciclo di base dei vaccini esavalente+pneumococco, e di non modificare l'attuale sequenza vaccinale (che inizia a 61 giorni con esavalente+pneumococco, seguita dopo un mese dalla prima dose di meningococco B).

La sequenza di vaccinazione 4cMenB a 3+1 dosi è la seguente (i giorni sono puramente indicativi e riportati per maggiore chiarezza) ^:

INIZIO DEL CICLO VACCINALE 3+1 A PARTIRE DAL 61° giorno di vita

- Esavalente + Pneumococco + **Antirotavirus (prima dose di: Rotarix o Rotateq)** ad inizio 3° mese di vita (61° giorno)
- Meningococco B (**prima dose**) dopo 15 giorni (76° giorno)
- Meningococco B (**seconda dose***) dopo 1 mese (106° giorno) + **Antirotavirus (seconda dose di: Rotarix o Rotateq)**
- Esavalente + Pneumococco dopo 15 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)
- Meningococco B (**terza dose**) + **Antirotavirus (terza dose di: Rotateq)** dopo 1 mese, ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)
- Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti
- Meningococco B (**quarta dose**) al 13° mese
- Meningococco ACWY, sempre dopo il compimento dell'anno di vita

Somministrazione di MPR o MPRV in possibile associazione con meningococco ACWY o meningococco B, in funzione dei diversi calendari regionali** (vedi schema iniziale Calendario per la Vita).

* La scheda tecnica del 4cMenB per la schedula 3+1 prevede un intervallo tra le dosi primarie di “non meno di 1 mese”

** Si sottolinea che in caso di co-somministrazione di Meningococco B + Vaccino MPR o MPRV dovrà essere effettuato un attento counselling ai genitori, spiegando la possibilità del verificarsi di febbre entro le prime ore dopo la vaccinazione e anche dopo circa 10 giorni dalla stessa.

La schedula vaccinale proposta, pur comportando lo svantaggio di 3 sedute vaccinali aggiuntive nel corso del primo anno di vita, presenta i seguenti vantaggi:

- effettuazione delle 3 dosi del ciclo di base per Meningococco B in tempi rapidi, come risulta necessario sulla base dell'epidemiologia della patologia;
- rispetto (nessuna modifica) dell'attuale calendario per le vaccinazioni di routine, con garanzia perdurante di protezione precoce verso “Pertosse” e protezione verso colonizzazioni precoci da “Pneumococco”;
- facilità per il genitore di rammentare il successivo appuntamento;
- somministrazione di non più di due vaccini in una singola seduta;
- minimizzazione della possibilità di incrementi di eventi avversi (febbre);
- possibilità di monitorare separatamente eventuali eventi avversi del vaccino meningococco B.

La sequenza di vaccinazione 4cMenB a 2+1 dosi è la seguente (i giorni sono puramente indicativi e riportati per maggiore chiarezza) ^:

INIZIO DEL CICLO VACCINALE 2+1 A PARTIRE DAL 56° giorno di vita (schedula 'inglese')

- Meningococco B (*prima dose*) ad 8 settimane di vita (56° giorno) + *Antirotavirus (prima dose di: Rotarix o Rotateq)*
- Esavalente + Pneumococco **15 giorni dopo** (metà 3° mese di vita - 71° giorni)
- Meningococco B (*seconda dose*) + *Antirotavirus (seconda dose di: Rotarix o Rotateq)* dopo 45 giorni (116° giorno)
- Esavalente + Pneumococco + *Antirotavirus (Rotateq 3° dose)* dopo 30 giorni, a fine 5° mese di vita (146° giorno)
- Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti
- Meningococco B (*terza dose*) al 13° mese
- Meningococco ACWY, sempre dopo il compimento dell'anno di vita

Somministrazione di MPR o MPRV in possibile associazione con meningococco ACWY o meningococco B, in funzione dei diversi calendari regionali* (vedi schema iniziale Calendario per la Vita).

* La scheda tecnica del 4cMenB per la schedula 2+1 prevede un intervallo tra le dosi primarie di "non meno di 2 mesi"

La schedula vaccinale proposta presenta lo svantaggio di somministrare la seconda dose di esavalente + pneumococco (+ eventuale terza dose di rotavirus) 25 giorni più tardi rispetto allo schema tradizionale, ma ha il vantaggio di iniziare molto precocemente il ciclo vaccinale contro meningococco B, e presenta in aggiunta i seguenti altri vantaggi:

- guadagno netto di una seduta e di una dose di vaccino rispetto alla schedula 3+1;
- facilità per il genitore di rammentare il successivo appuntamento;
- somministrazione di non più di due vaccini in una singola seduta;
- minimizzazione della possibilità di incrementi di eventi avversi (febbre);
- possibilità di monitorare separatamente eventuali eventi avversi del vaccino meningococco B.

La sequenza di vaccinazione 4cMenB a 2+1 dosi (schema attualmente presente in scheda tecnica con prima dose a partire dai 3 mesi compiuti) per i lattanti è la seguente (i giorni sono puramente indicativi e riportati per maggiore chiarezza) ^:

INIZIO DEL CICLO VACCINALE 2+1 A PARTIRE DAL 61° giorno di vita (schedula 'spagnola')

- Esavalente + Pneumococco + *Antirotavirus (prima dose di: Rotarix o Rotateq)* a inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita)
- Meningococco B (*prima dose*) dopo 30 giorni (91° giorno)

- Esavalente + Pneumococco + **Antirotavirus (seconda dose di: Rotarix o Rotateq)** dopo 30 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)
- Meningococco B (**seconda dose***) + **Antirotavirus (terza dose di: Rotateq)** dopo 30 giorni, ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)
- Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti
- Meningococco B (**terza dose**) al 13° mese
- Meningococco ACWY, sempre dopo il compimento dell'anno di vita

Somministrazione di MPR o MPRV in possibile associazione con meningococco ACWY o meningococco B, in funzione dei diversi calendari regionali* (vedi schema iniziale Calendario per la Vita).

* La scheda tecnica del 4cMenB per la schedula 2+1 prevede un intervallo tra le dosi primarie di “non meno di 2 mesi”

La schedula vaccinale proposta, pur comportando lo svantaggio di iniziare in ritardo di un mese rispetto a quella a 3+1 e ad un più lento raggiungimento delle coperture di protezione, presenta i seguenti vantaggi:

- guadagno netto di una seduta e di una dose di vaccino rispetto alla schedula 3+1;
- rispetto (nessuna modifica) dell'attuale calendario per le vaccinazioni di routine, con garanzia perdurante di protezione precoce verso “Pertosse” e protezione verso colonizzazioni precoci da “Pneumococco”;
- facilità per il genitore di rammentare il successivo appuntamento;
- somministrazione di non più di due vaccini in una singola seduta;
- minimizzazione della possibilità di incrementi di eventi avversi (febbre);
- possibilità di monitorare separatamente eventuali eventi avversi del vaccino meningococco B.

Nel caso di ritardo, iniziando la vaccinazione dopo il 6° mese si potrebbe prevedere uno schema 2+1, con prima dose al 7° mese, una seconda dose al 9° mese, e una dose di richiamo nel corso del 2° anno di vita. Tale schedula pur avendo il vantaggio della riduzione a 3 soli accessi supplementari rispetto ai 4 dello schema precedentemente delineato, e la mancanza di rischio di slittamento della seconda dose di esavalente+pneumo in caso di ritardata effettuazione delle dosi di vaccino meningococcico B previste dalla schedula 3+1, per contro avrebbe lo svantaggio della mancata prevenzione di tutti i casi dei primi mesi di vita e pertanto andrebbe limitata ai soli ritardatari, privilegiando ove possibile le schedule a 3+1 e a 2+1 dosi autorizzate per i lattanti.

La eventuale necessità di somministrare vaccinazioni di richiamo sarà valutata sulla base dei dati di sorveglianza sulle popolazioni vaccinate.

Il vaccino deve inoltre essere offerto ai soggetti a rischio di tutte le età, utilizzando il vaccino 4cMenB nei soggetti dai 2 mesi ai 9 anni di età ed il 4cMenB o il 2cMenB a partire dai 10 anni di età, con il numero di dosi indicato in scheda tecnica. Per l'elenco delle categorie a rischio si rimanda al capitolo “Vaccino anti-meningococco ACWY”.

Si ritiene inoltre importante che il vaccino anti-meningococco B sia offerto in regime di co-pagamento ai bambini fino ai 6 anni di età, per poter fornire adeguata protezione anche ai soggetti non ricompresi nelle coorti cui è stata offerta la vaccinazione gratuita, ma che necessitano di un'opportunità di immunizzazione.

Per quanto concerne la **vaccinazione nel soggetto adolescente, il vaccino 4cMenB è stato già utilizzato con dimostrata efficacia in situazioni di emergenza durante epidemie in comunità** (studenti universitari negli USA) **o per ridurre il rischio in Regioni ad alta endemia** (Quebec). Pur trattandosi al momento di esperienze sporadiche, la vaccinazione ha dimostrato la sua efficacia (spegnimento delle epidemie e riduzione al basale del rischio delle aree iperendemiche), con una **sicurezza e tollerabilità anche superiori rispetto a quanto riportato negli studi clinici**. Il ricorso alla vaccinazione è pertanto fortemente raccomandato in tali situazioni, informando adeguatamente i candidati alla vaccinazione e eventuali loro genitori sulla possibilità che la vaccinazione post-esposizione non garantisca la protezione. Negli Stati Uniti, analogamente a quanto è stato raccomandato riguardo alla vaccinazione con vaccino meningococcico quadrivalente coniugato ACWY con due dosi a 11 e 16 anni di età, è già stata prospettata l'ipotesi di introdurre anche due dosi di vaccino meningococco B alle stesse età. I dati che supportano una pronta introduzione della vaccinazione anti-meningococco B anche nell'età adolescenziale sono il fatto che circa il 70% dei casi di malattie meningococciche invasive tra 10 e 17 anni sono attualmente attribuibili a tale agente in Italia; che i casi di malattia invasiva meningococcica presentano la letalità più elevata nell'adolescenza; e che sono già presenti a livello internazionale, ed anche nel nostro Paese, evidenze di un possibile *switch* capsulare di ceppi ipervirulenti (es. ST11), motivo per il quale una più ampia copertura appare opportuna per evitare fenomeni di cosiddetto 'escape' che possono presentarsi in caso di sola copertura nei confronti del meningococco C.

È quindi raccomandato che, in tempi brevi, sia valutata - anche attraverso i risultati di studi di Health Technology Assessment (HTA) - la possibilità di una introduzione del vaccino anti-meningococco B in maniera estensiva in età adolescenziale. Il Board raccomanda peraltro alle Regioni che organizzativamente possono introdurre questa vaccinazione in progetti pilota, di mettere in atto tutti gli strumenti di sorveglianza per una sua puntuale valutazione.

La vaccinazione contro il meningococco B deve essere attivamente offerta ai soggetti a rischio di qualsiasi età per la presenza di concomitanti patologie (vedi lista delle condizioni di rischio per malattia riportata nel capitolo 'Vaccino anti-meningococco ACWY), per attività lavorativa (es. operatori che lavorano nei laboratori di microbiologia, esposti alle *Neisseria meningitidis*) ed in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti.

Bibliografia essenziale

- 1) Azzari C, Canessa C, Filippi F, Moriondo M, Indolfi G, Nieddu F et al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: implications for vaccination timing. *Vaccine* 2014; 32:1187-91;
- 2) Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, et al. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:505–517.
- 3) Gasparini R Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, Tanfani E, Bonanni P, Lucioni C, Testi A, Panatto D. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero) against meningococcal B disease: a cost-effectiveness analysis. *Hum Vacc Immunother* 2016; 12: 2148-2161.
- 4) Lucidarme J, Lekhsmi A, Parikh SH, Bray JE, Hill DM, Bratcher HB et al. Frequent capsule switching in 'ultra-virulent meningococci – Are we ready for a serogroup B ST-11 complex outbreak? *J Infect* 2017; 75: 95-103.
- 5) Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study.
- 6) Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents.
- 7) Findlow J, Nuttens C, Kriz P. Introduction of a second MenB vaccine into Europe - needs and opportunities for public health. *Expert Rev Vaccines*. 2019; 18: 225-239.

Vaccinazione contro l'influenza stagionale

Le attuali strategie vaccinali per il controllo dell'Influenza stagionale non hanno mai raggiunto gli obiettivi minimi di copertura fissati per un ideale impatto di sanità pubblica, ed hanno inoltre subito importanti flessioni negli anni post-pandemia 2009. I dati nelle categorie per cui la vaccinazione è fortemente raccomandata in regime di offerta attiva e gratuita sono indicativi di un cronico deficit di offerta e/o di adesione. Infatti, nonostante le raccomandazioni ministeriali e l'obiettivo di copertura minima del 75% e ottimale del 95%, le coperture vaccinali nella popolazione anziana, e ancor più nei gruppi a rischio per condizioni patologiche o di vita, persistono a livelli sempre troppo bassi e troppo lontani da quelli desiderati e necessari.

Ciò comporta che molte morti e complicanze evitabili continuano a manifestarsi, e l'impatto economico e sanitario della malattia continua a persistere inalterato. L'eccesso di mortalità legato all'influenza in Italia è stato stimato nella misura di 14 decessi per 100.000 per influenza e polmonite e di 99 per 100.000 per tutte le cause. In termini di numeri assoluti, parliamo quindi di 2.300-8.800 decessi in eccesso legati all'influenza, anche se va ricordato che dai certificati di morte il numero di decessi direttamente imputabili all'influenza si attesta sui 400 circa.

Diventa quindi indispensabile proporre interventi di Sanità Pubblica che possano essere in grado di determinare, una volta per tutte, una svolta migliorativa nella lotta all'influenza.

Per far questo è prioritario sfatare la falsa convinzione che l'influenza sia una malattia pericolosa solo per le categorie definite a rischio e per gli ultrasessantacinquenni, e invece senza problemi o addirittura banale per i più.

Da tempo Il Board del Calendario per la vita ha sostenuto un allargamento delle indicazioni alla vaccinazione, che vada oltre le tradizionali categorie a rischio, abbassi progressivamente a 50 anni l'età di offerta attiva e gratuita della vaccinazione, promuova la cruciale importanza di diffondere la pratica vaccinale tra le donne in gravidanza, e consideri la fascia di età pediatrica come ulteriore target.

Per quanto concerne la **vaccinazione in gravidanza**, le evidenze scientifiche dimostrano la **grande pericolosità dell'influenza contratta durante la gravidanza per la madre**, che può esser colpita da complicanze serie, in primis polmonite, ma **anche per il feto** quando l'infezione sia contratta nelle prime settimane di gravidanza. In effetti, una serie di **malformazioni**, tra cui quelle a carico di cuore, valvole cardiache, tubo neurale, tratto digestivo, palato, oltre a idrocefalo **sono associate in modo statisticamente significativo con l'acquisizione dell'influenza nel primo trimestre di gravidanza.**

I vaccini influenzali inattivati possono essere impiegati in tutte le fasi della gravidanza. Set di dati più estesi sulla sicurezza sono disponibili per il secondo e terzo trimestre, rispetto al primo; comunque, i dati derivanti dall'impiego su scala mondiale dei vaccini dell'influenza non indicano alcun evento avverso fetale e materno significativo attribuibile al vaccino.

Pertanto, il Board del Calendario per la Vita raccomanda che la vaccinazione contro l'influenza sia sempre più proposta ed effettuata durante la gravidanza, non soltanto durante il secondo e terzo trimestre (come attualmente raccomandato nelle indicazioni ministeriali), ma anche nel primo trimestre, epoca particolarmente critica nel caso si verifichi un'infezione.

La prima bozza della Circolare per il controllo dell'influenza per la stagione 2018-2019 prevedeva uno studio pilota per valutare efficacia e fattibilità dell'estensione della vaccinazione ai bambini sani, purtroppo poi non proposto nella Circolare successivamente emanata.

Due studi di HTA, uno per gli anziani ed uno per i bambini recentemente pubblicati in Italia indicano l'importanza di un cambio radicale di atteggiamento, consolidando anzitutto il concetto di appropriatezza d'uso dei diversi vaccini anti-influenzali disponibili. Infatti, la Circolare Ministeriale 2018/19, recependo i dati di sorveglianza e le indicazioni anche di altri autorevoli comitati di raccomandazione sulle politiche vaccinali, ha indicato un uso preferenziale dei vaccini influenzali quadrivalenti per la popolazione di età da 6 mesi a 75 anni, e del vaccino trivalente adiuvato per i soggetti al di sopra di tale età.

Il primo degli studi di HTA individua una serie di correttivi finalizzati a raggiungere gli obiettivi previsti, che pur utili, non saranno però probabilmente sufficienti a produrre tutti i miglioramenti desiderati:

- la creazione di elenchi regionali sulla base dei codici di esenzione per patologia per agevolare l'individuazione della popolazione da sottoporre a chiamata attiva;
- la promozione della vaccinazione in ospedale, attraverso il coinvolgimento dei medici specialisti;
- l'abbassamento dell'età di raccomandazione per la vaccinazione annuale, oggi fissata dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017–2019 a 65 anni.

Il secondo esamina nel dettaglio la possibilità di considerare la fascia di età pediatrica come prioritaria al fine di raggiungere un reale positivo cambiamento nella lotta all'influenza, strada che il Board ritiene debba essere seguita.

Infatti, l'analisi di costo-utilità dimostra come l'utilizzo di un programma di vaccinazione antiinfluenzale con il vaccino quadrivalente nei bambini con età 6 mesi-6 anni si possa tradurre in un aumento della qualità della vita, e in un investimento costo-efficace dal punto di vista del SSN. La maggiore efficienza della vaccinazione potrebbe portare a maggiore fiducia nei confronti della vaccinazione contro l'influenza, e questo potrà incidere sulla copertura vaccinale che, per il momento, resta lontana dall'obiettivo del 75% fissato dall'Europa e dal Ministero della Salute italiano.

Nonostante i soggetti sani con età compresa tra i 5 e i 18 anni rappresentino una delle fasce d'età con i più alti tassi d'incidenza di malattia influenzale, il loro rischio di complicanze per influenza risulta uguale a quello della popolazione generale; i bambini che hanno un rischio maggiore di complicanze associate all'influenza sono quelli di età inferiore ai 5 anni e, in particolare, i bambini hanno un notevole impatto di malattia associato all'influenza, con tassi più alti di visite mediche, ospedalizzazioni e decessi rispetto agli adulti non anziani.

Tra questi, i bambini con età inferiore ai 2 anni sono considerati un target prioritario per la vaccinazione, in quanto hanno un elevato rischio di sviluppare un'influenza severa (con maggiori complicanze e ospedalizzazioni). I bambini con età compresa tra i 2 e i 5 anni hanno un elevato carico di malattia associato all'influenza, ma inferiore a quello dei bambini più piccoli. I bambini con età inferiore ai 6 mesi, invece, pur rappresentando una classe a rischio, non sono eleggibili per la vaccinazione, ma possono essere protetti anzitutto e primariamente con l'immunizzazione materna e con la vaccinazione dei contatti stretti.

La vaccinazione è in offerta attiva e gratuita a tutti i bambini e adolescenti sani nella Sanità Americana, Canadese ed in alcuni paesi della Comunità Europea (Austria, Finlandia, Lettonia, Slovacchia, Gran Bretagna); in offerta gratuita in alcuni paesi Europei (Malta, Polonia, Slovenia); offerta attiva e gratuita a partire dai 6 mesi di età solo ad alcune categorie di rischio (tutti gli altri Paesi), mentre negli Stati Uniti la raccomandazione per la vaccinazione contro l'influenza nel bambino si è allargata anno dopo anno, fino ad essere dal 2008 estesa dai 6 mesi ai 18 anni.

I dati disponibili mettono in evidenza risultati promettenti in tutte le realtà in cui la raccomandazione è stata estesa a tutti i bambini ed adolescenti sani:

- Esperienza USA: la vaccinazione del 20-25% bambini (2-18 anni) riduce del 18% le consultazioni mediche per infezioni respiratorie negli adulti;
- esperienza Canadese: la vaccinazione dell'83% dei bambini (<15 anni) riduce l'incidenza di influenza nei soggetti non vaccinati del 61%;

- esperienza in Gran Bretagna (stagione 2014-2015): il 58,6% dei bambini vaccinati (tra 4 e 11 anni) ha ridotto del 90% le visite mediche per ILI nei bambini, e dimezzato le visite mediche negli adulti.

Una recente revisione sistematica pubblicata dalla Cochrane Collaboration ha mostrato un buon profilo di efficacia dei vaccini antinfluenzali, soprattutto gli inattivati, nei bambini e adolescenti fra i 2 ed i 16 anni, riducendo il rischio di influenza confermata e di ILI, rispettivamente del 11-30% e del 20-28%.

Sebbene il carico di malattia dell'influenza per il SSN sia essenzialmente legato ai casi che si verificano in età avanzata, esistono tuttavia numerosi fattori per considerare il bambino, anche quello sano, come target di interesse per la vaccinazione contro l'influenza:

- Il bambino da 0 a 4 anni si ammala d'influenza circa 10 volte più di frequente dell'anziano e circa 5 volte più dell'adulto
- Il bambino da 5 a 14 anni si ammala d'influenza circa 8 volte più di frequente dell'anziano e circa 4 volte più dell'adulto
- I bambini rappresentano i principali soggetti responsabili della trasmissione dell'influenza nella popolazione
- L'ospedalizzazione per influenza del bambino sotto i 2 anni avviene con le stesse proporzioni del paziente anziano
- La vaccinazione in età scolare in Giappone ha ridotto la extra -mortalità dell'anziano per cause respiratorie durante la stagione influenzale
- La vaccinazione in età scolare con vaccino LAIV nel Regno Unito ha determinato una riduzione significativa di visite mediche e chiamate fuori orario di servizio per influenza/ILI in tutte le fasce d'età dall'avvio del programma.

In Italia vanno certamente considerati alcuni elementi critici che determinano difficoltà nell'implementazione di una strategia che preveda l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione nel bambino sano: vaccinazione da ripetere ogni anno; sforzi sul piano organizzativo-logistico, anche alla luce della legge sull'obbligo; scelta del tipo di vaccino - inattivato per via intramuscolare o vivo attenuato per via intra-nasale (attualmente non disponibile) per quanto concerne la modalità di somministrazione; necessità di due dosi nei bambini naïve; scarsa conoscenza dell'importanza dell'influenza pediatrica da parte dei medici e dei genitori.

Nelle Circolari Ministeriali annuali, i medici e gli operatori Sanitari sono presenti tra le categorie alle quali la vaccinazione è raccomandata. I dati di copertura in queste categorie sono assai deludenti e spesso non raggiungono il 15%. Sembra inutile sottolineare quanto sia importante, invece, che tale categoria si debba vaccinare: per evitare di contagiare i propri pazienti, per evitare di ammalarsi, e per dare il buon esempio. A tale riguardo, i tentativi (per ora non concretizzati) di alcune Regioni di rendere tale vaccinazione (e altre) obbligatorie per gli operatori sanitari, sottolinea l'importanza dell'argomento e la necessità di trovare in tutta la Nazione soluzioni idonee.

Il Board del Calendario per la Vita, in conclusione, propone come ideali le seguenti strategie di immunizzazione anti-influenzale: vaccinazione di tutte le categorie a rischio presenti in Circolare Ministeriale, con particolare sottolineatura dell'importanza di incrementare in modo determinante le coperture per soggetti con patologie croniche, donne in gravidanza ed operatori sanitari, oltre alla moltiplicazione degli sforzi per l'incremento nei soggetti coinvolti per fascia di età. A tale proposito, è fortemente sostenuto l'allargamento delle raccomandazioni per includere progressivamente prima i soggetti di età >60 anni, poi la popolazione >50 anni, ed i bambini di età 6 mesi- 6 anni.

In termini di appropriatezza d'uso, si raccomanda l'utilizzo del vaccino quadrivalente dai 6 mesi di età fino ai 70 anni, e il trivalente adiuvato al di sopra dei 70 anni.

Per poter rendere operativo un **progetto pilota di vaccinazione pediatrica** sarà necessario poter proporre la vaccinazione in modo differenziato a seconda delle diverse realtà, **attivando in primo luogo la Pediatria di famiglia come protagonista non solo della promozione, ma anche dell'atto vaccinale, ma considerando anche strategie complementari come l'offerta del vaccino nelle scuole e nei consultori pubblici.**

Bibliografia essenziale

- 1) Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, de Waure C, Zace D, Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D, Arata L, Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, Fiaschi P. Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale adiuvato nella popolazione anziana italiana. Quaderni dell'Italian Journal of Public Health QIJP 2017, 6, n.9: 1-1041
- 2) Boccalini S., Bechini A., Innocenti M., Sartor G, Manzi F, Bonanni P. Panatto D., Lai P.L, Zangrillo f., Rizzitelli E., Iovine M., Amicizia D., Bini C., Marcellusi A., Mennini F.S. Alessandro Rinaldi Trippi F., Ferriero A.M, Checcucci Lisi G.: La vaccinazione universale dei bambini contro l'influenza con il vaccino Vaxigrip Tetra® in Italia: risultati di una valutazione di Health Technology Assessment (HTA). J Prev Med Hyg 2018; 59 (Suppl. 1): E1-E86.
- 3) Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165:104–111.
- 4) Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, et al; New Vaccine Surveillance Network. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(6 suppl 1):S141–S148pmid:21492825
- 5) Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al; Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. N Engl J Med. 2014;371: 918–931.
- 6) Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewlass C, Watts M, Hessel C, Cordova J, et al. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. Vaccine. 2005;23:1540–8.
- 7) Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza – Errata Corrige. Nota n. 34074 del 21-11-2018
- 8) Pebody RG, Green HK, Andrews N, Boddington NL, Zhao H et al. Uptake and impact of vaccinating schoolage children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. Euro Surveill. 2015; 20: 1–11.
- 9) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2001;344(12):889-96.
- 10) Sugaya N. A review of the indirect protection of younger children and the elderly through a mass influenza vaccination program in Japan. Expert Rev.Vaccines 2014; 13: 1563–1570.
- 11) Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2:CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5. Review.
- 12) Public Health England. Surveillance of influenza and other respiratory viruses in the UK Winter 2018 to 2019. Disponibile al link: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/805563/Surveillance_of_influenza_and_other_respiratory_viruses_in_the_UK_2018_t..pdf

Vaccinazione contro il Virus del Papilloma Umano (HPV)

Sulla base del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, la prevenzione attraverso la vaccinazione delle patologie correlate con HPV prevede, come **target primario gli adolescenti di entrambi i sessi**, prima del debutto sessuale, ricordando come la vaccinazione dei maschi, oltre a proteggere direttamente i maschi stessi da gravi patologie HPV-correlate, garantisca la possibilità di interrompere la trasmissione del virus con maggiore efficacia.

Va sottolineata l'**importanza del mantenimento a tempo indefinito del diritto alla vaccinazione gratuita per tutte le coorti oggetto di tale offerta**. Infatti, anche la vaccinazione in età successive a quelle in cui l'immunizzazione era raccomandata e offerta gratuitamente rappresenta un cruciale contributo all'aumento delle coperture, che riveste peraltro grande importanza anche al fine di unificare le politiche future di screening.

Il citato PNPV ha esplicitato che “sulla base delle nuove e importanti evidenze scientifiche...la sanità pubblica oggi si pone come obiettivo l'immunizzazione di adolescenti di entrambi i sessi, per la massima protezione da tutte le patologie HPV-correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione”.

Il vaccino anti-HPV 9-valente rappresenta quindi il migliore strumento di prevenzione ad oggi disponibile per la più ampia copertura verso le patologie HPV-correlate in entrambi i sessi, in quanto contiene i 9 tipi di HPV: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

Le raccomandazioni nazionali prevedono inoltre l'offerta della vaccinazione anti-HPV ad **una coorte supplementare di adolescenti di sesso femminile**, ove tale strategia non sia stata già precedentemente adottata. La strategia multi-coorte favorisce, infatti, una più rapida riduzione della circolazione del virus nella popolazione consentendo di perseguire l'obiettivo finale di riduzione del numero di lesioni pre-cancerose e, nel lungo termine, dei cancri dell'utero e dell'area ano-genitale.

Tra i target della vaccinazione anti-HPV, il PNPV 2017-2019 nella sezione “Vaccinazioni per soggetti a rischio per determinati comportamenti o condizioni” indica gli **uomini che fanno sesso con uomini**. La vaccinazione di recupero con scheda a 3 dosi è quindi raccomandata per questi soggetti.

Sempre a proposito di individui con condizioni di rischio, si sottolinea l'importanza di raccomandare la vaccinazione anti-HPV ai soggetti **immunocompromessi** inclusi gli individui con infezione da HIV, di età compresa tra 22 e 26 anni. **È infatti dimostrato che le patologie correlate all'infezione persistente da HPV hanno un'incidenza molto elevata ed evoluzione grave in queste categorie di soggetti.**

Il PNPV 2017-2019 individua, inoltre, l'età della chiamata al **primo screening** per la citologia cervicale (**25 anni**) quale occasione opportuna per l'offerta della vaccinazione anti-HPV e ne raccomanda l'offerta a tutte le donne secondo i criteri definiti da ciascuna Regione. Pertanto, **il Board del Calendario per la Vita raccomanda** che in tutte le Regioni venga attivata **una strategia di offerta attiva e gratuita del vaccino HPV 9 valente in occasione del primo accesso allo screening organizzato (25 anni)**, individuando però anche azioni di recupero delle donne che non aderiscono alla chiamata. Le evidenze disponibili dimostrano infatti che, seppur i vaccini attuali non abbiano proprietà terapeutiche, i soggetti che abbiano già iniziato l'attività sessuale e/o già infettati, possono comunque beneficiare della protezione nei confronti dei genotipi vaccinali, poiché l'esposizione naturale all'infezione da HPV non conferisce protezione duratura, diversamente dalla vaccinazione, ovvero potrebbe essere determinata da genotipi virali non contenuti nel vaccino.

Il Board del Calendario per la vita, in linea con quanto previsto da società scientifiche ed autorevoli comitati internazionali (quali *l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, *l'American Academy of Pediatrics*, *l'American Cancer Society*, *l'International Papillomavirus Society*, etc.) **raccomanda la vaccinazione di recupero (catch-up)** routinaria alle **donne di età compresa tra 13 e 26 anni** e agli **uomini di età compresa tra 13 e 21 anni** non precedentemente vaccinate/i o che non hanno completato il ciclo vaccinale, in considerazione dell'elevato rischio di sviluppare patologie HPV-correlate.

I soggetti di età ≥26 anni possono comunque **beneficiare della vaccinazione**, in particolare se presentano un rischio di esposizione precedente basso, poiché la vaccinazione risulta immunogena, efficace e sicura anche nei soggetti di età avanzata. La vaccinazione HPV è **raccomandata** comunque, anche se in regime di **compartecipazione alla spesa**, per **tutte le donne che desiderino usufruire della protezione conferita dalla vaccinazione**. È infatti dimostrato che, pur in presenza di lesioni HPV-correlate, e anche se il vaccino non ha proprietà terapeutiche su lesioni già presenti, tuttavia anche le donne già infettate da un tipo di HPV vaccinale beneficiano della protezione nei confronti dei tipi di HPV dai quali non sono state infettate. È epidemiologicamente dimostrato che la probabilità che una donna sia infettata da tutti i tipi di HPV vaccinali è così bassa da non giustificare un controllo dello stato di infezione prima della vaccinazione, che pertanto risulta sempre indicata nell'ottica della protezione individuale.

È importante che la **prevenzione primaria con la vaccinazione** sia parte comunque di una strategia **integrata e coordinata** che preveda anche la **prevenzione secondaria con i test di screening** per il tumore della cervice uterina. Vaccinazione e screening insieme contribuiscono sinergicamente alla riduzione del carico di patologia dovuto al cancro del collo dell'utero, e a ridurre significativamente l'incidenza delle altre patologie HPV-correlate. L'applicazione del vaccino anti-HPV 9-valente consentirà di controllare più velocemente i tumori e le patologie HPV-correlate.

Tuttavia, la necessità della prevenzione secondaria con lo screening rimane inalterata, tenendo conto principalmente del fatto che il vaccino, come riportato in RCP, "è indicato solamente per uso profilattico e non ha effetto su infezioni attive da HPV o accertate patologie cliniche". L'avvenuta vaccinazione non riduce in alcun modo l'importanza delle raccomandazioni per lo screening del carcinoma della cervice previsto in Italia nelle donne di età compresa tra i 25 e i 64 anni di età, nemmeno per le donne HPV-naive che hanno ricevuto il vaccino 9-valente, e che quindi sono protette contro il 90% delle neoplasie della cervice. Ovviamente, le modalità di effettuazione e le tempistiche dello screening saranno progressivamente rimodulate sulla base delle evidenze di impatto sulle infezioni persistenti e sulle lesioni pre-cancerose nelle popolazioni femminili vaccinate, come già ampiamente discusso e documentato nella Consensus Conference sullo screening nelle coorti vaccinate del Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCi).

Si ribadisce, pertanto, come sia **fortemente raccomandato** l'inserimento di una **coorte aggiuntiva in chiamata attiva e gratuita** per la vaccinazione anti-HPV, preferibilmente per le donne di **25 anni di età**.

È inoltre importante garantire **l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione anti-HPV**, oltre che nelle citate popolazioni a rischio indicate nel PNPV ed a quelle già precedentemente individuate nel Calendario per la Vita 2016, a quella delle **donne già trattate per lesioni pre-cancerose**.

Il razionale di questa affermazione dipende dall'evidenza che tutte le lesioni di alto grado (HSIL o CIN2-3/CIS, carcinoma in situ) tendono a persistere e a progredire nel tempo in tumore maligno e, proprio per questo, le linee guida della SICPCV (Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale), ne prevedono il trattamento. Tuttavia, il tasso di ricorrenza della lesione dopo LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), è del 6-7%, e il 95% di questi casi è diagnosticato entro i 2 anni; la localizzazione endocervicale e l'incompleta escissione sono fattori di rischio di ricorrenza.

Diverse sono le evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia della vaccinazione anti-HPV nel prevenire le ricorrenze in donne già trattate chirurgicamente per lesioni precancerose HPV-correlate.

Si ipotizza infatti un ruolo adiuvante della vaccinazione attribuibile all'induzione di una robusta risposta anticorpale locale, che si unisce alla rimodulazione della risposta infiammatoria indotta invece dal trattamento chirurgico (diminuzione della produzione di citochine pro-infiammatorie, in particolare di TNF alfa), prevenendo così reinfezioni/riattivazioni o nuove infezioni. Pertanto, si raccomanda l'utilizzo del vaccino HPV in tale categoria di pazienti.

La schedula di vaccinazione per il vaccino 9-valente prevede **due dosi** per via intramuscolare **a distanza di 6 mesi** (range: 5 -13 mesi) **per i soggetti dai 9 ai 14 anni inclusi** (se la seconda dose è somministrata prima dei 5 mesi dalla prima, deve essere somministrata una terza dose) e **tre dosi (a 0, 2 e 6 mesi) dai 15 anni di età** (la seconda dose deve essere somministrata non prima di un mese dalla prima dose, e la terza non prima di 3 mesi dalla seconda dose; il ciclo dovrebbe essere completato entro 12 mesi dalla prima dose).

I vaccini anti-HPV possono essere somministrati senza effettuare valutazioni preliminari quali test sierologici o HPV-DNA test.

Relativamente ai dati di co-somministrabilità, la somministrazione contemporanea del vaccino anti-HPV 9-valente con altri vaccini non sembra influenzare negativamente la risposta immunitaria né al vaccino anti-HPV né ai vaccini anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliomielite e -meningococcico. Il vaccino anti-**HPV 9-valente può, pertanto, essere somministrato in sicurezza contemporaneamente agli altri vaccini raccomandati in età adolescenziale, in sedi diverse di iniezione.**

I vaccini anti-HPV hanno dimostrato una **durata di protezione pari ad almeno 10 anni**, nei confronti delle neoplasie della cervice uterina, della vulva e della vagina, valutata attraverso la persistenza di elevati titoli anticorpali. Pertanto, ad oggi, non è prevista la somministrazione di dosi di richiamo.

Il profilo di **sicurezza** dei preparati vaccinali è oggetto di valutazione attraverso trial clinici randomizzati, studi osservazionali e sistemi di sorveglianza passiva; nel nostro Paese attraverso il sistema di vaccinovigilanza sono state rilevate **reazioni avverse lievi e a rapida risoluzione spontanea** nella maggior parte dei casi.

In considerazione della solidità dei dati disponibili circa la sicurezza dei vaccini anti-HPV, il Global Advisory Committee on Vaccine Safety dell'OMS ha dichiarato che **il profilo rischio-beneficio è favorevole.**

I dati relativi alla valutazione della sicurezza dei vaccini utilizzati nel corso della **gravidanza** sono al momento limitati, e seppur **non sia stato dimostrato l'aumento del rischio né per la salute del feto, né della madre**, la vaccinazione deve essere preferenzialmente **rimandata** sino al completamento della gravidanza. Tuttavia, **se una donna scopre di essere incinta dopo aver iniziato il ciclo vaccinale, deve essere rassicurata sul fatto che il vaccino anti-HPV non aumenta il rischio di eventi avversi, né vi sono conseguenze negative sulla gravidanza.**

I vaccini possono essere utilizzati in sicurezza durante l'allattamento, senza precauzioni aggiuntive. L'utilizzo dei vaccini in soggetti HIV positivi ha dimostrato un profilo di sicurezza confrontabile a quello dei soggetti senza infezione da HIV.

Inoltre, sono in corso studi su altre popolazioni di soggetti immuno-compromessi.

Bibliografia essenziale

- 1) Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Baussano I, Vänskä S et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health* 2016; 1: e8-e17.
- 2) Drolet M, Laprise JF, Brotherton JML, Donovan B, Fairley CK, Ali H et al. The Impact of Human Papillomavirus Catch-Up Vaccination in Australia: Implications for introduction of multiple age cohort vaccination and postvaccination data interpretation.
- 3) Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15: 565-80.
- 4) Osservatorio Nazionale Screening – Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma (GISCI). Consensus Conference per la definizione del percorso di screening del cervicocarcinoma nelle donne vaccinate contro l'HPV, pp. 1-87 (2016).
- 5) Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 2018; 151: 229-234.
- 6) Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401.
- 7) Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert Rev. of Vaccines* 2018; 17:1085-1091
- 8) Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, Svanström H, Hviid A. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2017; 376:1223-1233.

Vaccinazione contro i Rotavirus

L'inserimento nei LEA nazionali della vaccinazione antirotavirus nel 2017 dapprima con offerta gratuita e successivamente per i nati dal 2018 con offerta attiva, ha permesso di omogeneizzare la raccomandazione che in precedenza, negli oltre 10 anni di disponibilità del vaccino, variava da Regione a Regione.

I dati raccolti in **Sicilia** dopo l'applicazione del programma di **vaccinazione universale** iniziato ormai da diversi anni **dimostrano in modo inequivocabile il notevole impatto del programma di immunizzazione su numero di casi, complicanze ospedalizzazione e relativi costi**. Inoltre, le recenti esperienze di applicazione di nuovi programmi in alcune Regioni del nord Italia (come ad esempio la Lombardia), dimostrano la possibilità, grazie all'attiva collaborazione di sanità pubblica e pediatria, di **poter raggiungere in breve tempo elevate coperture** (oltre il 60%).

Pertanto si è passati da situazioni locali con nessuna offerta, ad altre in cui l'offerta era passiva e soggetta a co-pagamento, altre ancora in cui l'offerta era gratuita solo per soggetti considerati "a rischio" per status (prematuro) o per "ambiente" (frequentanti il nido) infine **all'offerta universale**, comportando anche per gli operatori un cambio di comportamento nel counselling prevaccinale.

L'offerta ai prematuri, parcellare e quasi mai effettuata, tantomeno all'uscita del punto nascita, così come il dato di un sempre più diffuso inserimento in comunità dei bambini, sottolinea l'importanza della vaccinazione precoce, quanto mai essenziale nella prevenzione primaria di una patologia che quanto più il bambino è piccolo, tanto più determina rischio di disidratazione.

Ovviamente ne deriva che, **più precoce è l'inizio della schedula vaccinale**, sia nel caso del vaccino a due, sia nel caso del vaccino a tre dosi, **massima è la potenzialità della riduzione dei casi sul territorio e in ospedale**, considerando che gli accessi ai Pronto Soccorso per gastroenterite virale nei bambini sotto i 5 anni di età assommano a circa il 12% del totale, e che **la maggior parte di queste gastroenteriti è ascrivibile al Rotavirus, così come esso è la causa più frequente di ricovero**.

L'inizio precoce della somministrazione del vaccino anti-rotavirus migliora, oltre all'efficacia, anche la sicurezza.

La segnalazione di un incremento delle **invaginazioni intestinali** (1,6 su 100.000 dosi) deve essere parte del corretto counselling vaccinale: anche l'AIFA nel rapporto di sorveglianza sulle ADR vaccinali al capitolo riguardante l'antirotavirus riporta

In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione delle reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini anti-rotavirus è di 0,5 casi ogni 100.000 dosi somministrate.

In particolare vengono segnalati, nello stesso rapporto, due casi invaginazione con possibile causa vaccinale risolti completamente.

L'incidenza della invaginazione avulsa dalla pratica vaccinale indica la sua scarsa rilevanza nei primi 2 mesi di vita, e pertanto questo dato rafforza la raccomandazione di iniziare la schedula precocemente per abbinare efficacia a sicurezza.

Nel corretto counselling vaccinale andranno indicati i sintomi di sospetto di una possibile invaginazione per poter raccomandare ai genitori un sollecito controllo specialistico che possa, nel caso di conferma, richiedere un intervento non invasivo per la sua risoluzione.

Questo raro evento avverso non determina alcuna attenuazione dell'importanza della vaccinazione, il cui profilo di beneficio - rischio risulta molto favorevole, e che quindi è fortemente raccomandata in tutte le Linee Guida Nazionali e internazionali per gli indubbi vantaggi anche in realtà assistenziali occidentali. Peraltro, l'inizio della vaccinazione alla 6° settimana di vita a cura del pediatra di famiglia consente di minimizzare il già bassissimo rischio di invaginazione intestinale.

Esistono **due vaccini** che hanno caratteristiche e schedule differenti:

1) Vaccino contenente **1 ceppo umano vivo ed attenuato**. Si somministra per bocca in **due dosi a distanza di quattro settimane a partire dalla 6° settimana di vita** ed è **co-somministrabile con le altre vaccinazioni previste per l'età**; il ciclo dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16° settimana di età e in ogni caso **entro i 6 mesi (24 settimane di vita)**;

2) Vaccino costituito da **5 ceppi di virus vivo attenuato ricombinante umano-bovino**. Si somministra per bocca in **tre dosi a partire dalle 6 settimane di età** con un intervallo di almeno **4 settimane tra una dose e l'altra** ed è **co-somministrabile con le altre vaccinazioni previste per l'età**; è preferibile che le tre dosi siano somministrate prima delle 20-22 settimane e **non oltre gli 8 mesi di età**.

Per l'utilizzo dei vaccini anti-rotavirus in co-somministrazione con le altre vaccinazioni previste nel primo anno di vita, nel caso la vaccinazione anti-rotavirus non sia presa in carico in sedute separate da parte del Pediatra di Famiglia, si rimanda al paragrafo su Meningococco B.

Bambini conviventi con soggetti gravemente immunocompromessi possono essere vaccinati; il consiglio in questi casi è che tali soggetti non manipolino i pannolini dei lattanti vaccinati per 4 settimane.

Se un bambino recentemente vaccinato viene ricoverato per qualsiasi ragione, le usuali pratiche igieniche standard sono sufficienti a prevenire una qualsiasi diffusione del virus in ambiente ospedaliero.

In alcune Regioni si sta per approntare lo screening neonatale per alcune immunodeficienze. In caso di sospetto di Immunodeficienza Grave Combinata (SCID), la vaccinazione non è indicata, mentre laddove un caso non identificato, o successivamente diagnosticato venisse vaccinato, comunque potrà manifestarsi una diarrea severa e una prolungata eliminazione fecale, certamente a sintomatologia meno impegnativa che per una gastroenterite acquisita.

Si conclude **raccomandando sulla base dei punti sopraenunciati, l'inizio della schedula vaccinale fin dalla sesta settimana** con il coinvolgimento attivo, laddove possibile, del pediatra di famiglia che può quantomeno somministrare la prima dose nei bilanci di salute anche secondo auspicati accordi locali e uniformando il counselling vaccinale.

Bibliografia essenziale

- 1) Costantino C, Restivo V, Tramuto F, Casuccio A, Vitale F. Universal rotavirus vaccination program in Sicily: Reduction in health burden and cost despite low vaccination coverage. Hum Vaccin Immunother. 2018; 14: 2297-2302.
- 2) Costantino C, Amodio E, Vitale F. Impact on rotavirus gastro-enteritis hospitalisation during the first year of universal vaccination in Sicily. Paediatr Int Child Health. 2015; 35 :342-3.
- 3) Pellegrinelli L, Bubba L, Primache V, Chiaramonte I, Ruggeri FM, Fiore L, Binda S. Burden of pediatrics hospitalizations associated with Rotavirus gastroenteritis in Lombardy (Northern Italy) before immunization program. Ann Ist Super Sanita. 2015; 51: 346-51.
- 4) Marchetti F, Vetter V, Conforti G, Esposito S, Bonanni P. Parents' insights after pediatric hospitalization due to rotavirus gastroenteritis in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2017; 13: 2155-2159.
- 5) Bonanni P, Signorelli C. Anti-rotavirus e invaginazione intestinale: nessuna evidenza per sospendere la vaccinazione universale. Ig. Sanità Pubbl. 2015; 71: 549-557.
- 6) Klinkenberg D, Blohm M, Hoehne M, Mas Marques A, Malecki M, Schildgen V et al. Risk of Rotavirus Vaccination for Children with SCID. Pediatr Infect Dis J. 2015 34:114-5.

Vaccinazione contro l'Epatite A

In anni recenti si è assistito al verificarsi di diversi episodi epidemici di epatite A, perlopiù legati o al consumo di alimenti (specialmente frutti di bosco contaminati e distribuiti anche a distanza dalla sede di produzione), e soprattutto in comunità di omosessuali maschi. Per tali ragioni, particolare attenzione va posta a proporre a tale gruppo a elevato rischio tutte le informazioni sulle modalità di trasmissione, accompagnate da una offerta gratuita ed attiva della vaccinazione.

La scheda vaccinale contro l'epatite A prevede due somministrazioni di vaccino distanziate tra loro di 6-12 mesi. Uno studio randomizzato di vaccinazione in soggetti conviventi con malati di epatite A che avevano ricevuto (o non ricevuto) una sola dose entro 7 giorni dal presunto momento del contagio, aveva dimostrato un'efficacia di campo nel prevenire l'infezione pari a circa l'80%. Pertanto, si ritiene che una dose di vaccino anti-epatite A somministrata 3-4 settimane prima della partenza per un'area endemica sia sufficiente a garantire una buona protezione per il rischio legato ad un viaggio imminente, restando inalterata la necessità di effettuare la seconda dose a distanza di 6-12 mesi.

Il vaccino contro l'epatite A è quindi **fortemente raccomandato in condizioni epidemiologiche di rischio**. In zone ad elevata endemia storica (Puglia) la strategia a due coorti, adottata anche per l'epatite B, sembra la migliore.

Il vaccino anti-epatite A deve essere somministrato alla popolazione adulta **secondo indicazioni cliniche, comportamentali o occupazionali**.

Indicazioni cliniche sono: soggetti con epatopatia cronica e soggetti riceventi concentrati di fattori della coagulazione

Indicazioni comportamentali: omosessuali e soggetti che fanno uso di droghe,

Indicazioni occupazionali: soggetti che lavorano a contatto con primati infettati dal Virus dell'Epatite A (HAV) o con HAV in strutture laboratoristiche, soggetti che viaggiano o lavorano in Paesi ad alta o intermedia endemia di Epatite A

Indicazioni legate ai viaggi in età pediatrica: per i bambini che si rechino, anche per brevi periodi di tempo, in Paesi ad alta endemia di infezione. Data la frequente possibilità che i bambini viaggiatori importino l'infezione in Italia con potenziale generazione di epidemie anche di rilevante impatto in comunità, **si raccomanda che l'offerta della vaccinazione sia attiva e gratuita a tutti i bambini fino a 14 anni viaggiatori internazionali in aree ad elevata endemia per HAV**.

In caso di necessità di una profilassi post-esposizione, la probabilità di prevenire l'infezione è tanto più elevata quanto più precoce è l'inizio del ciclo vaccinale. Si rammenta l'opportunità di utilizzo di un vaccino combinato epatite A + epatite B nei casi di esposizione imminente a rischio per entrambe le infezioni (es. viaggiatori in aree ad elevata endemia per epatite A e B). In caso di utilizzo del vaccino combinato epatite A+B, la scheda prevede 3 somministrazioni ai mesi 0, 1, 6, come previsto per la vaccinazione anti-epatite B.

Bibliografia essenziale

- 1) Scavia G, Alfonsi V, Taffon S, Escher M, Bruni R, Medici D et al. A large prolonged outbreak of hepatitis A associated with consumption of frozen berries, Italy, 2013-14. *J Med Microbiol.* 2017; 66: 342-349.
- 2) Tavoschi L, Severi E, Niskanen T, Boelaert F, Rizzi V, Liebana E et al. Food-borne diseases associated with frozen berries consumption: a historical perspective, European Union, 1983 to 2013. *Euro Surveill.* 2015;20: 21193.
- 3) Lanini S, Minosse C, Vairo F, Garbuglia A, Di Bari V, Agresta A et al. A large ongoing outbreak of hepatitis A predominantly affecting young males in Lazio, Italy; August 2016 - March 2017. *PLoS One.* 2017; 12: e0185428.
- 4) Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet.* 1999; 353: 1136-9.
- 5) Chironna M, Prato R, Sallustio A, Martinelli D, Tafuri S, Quarto M, Germinario C. Hepatitis A in Puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need for strict monitoring and catch-up vaccination. *BMC Infect Dis* 2012;12: 271.
- 6) Beauté J, Westrell T, Schmid D, Müller L, Epstein J, Kontio M. et al. Travel-associated hepatitis A in Europe, 2009 to 2015. *Euro Surveill* 2018; 23. doi: 10.2807/1560-7917.

Vaccinazione contro l'Herpes zoster

L'Herpes zoster è una patologia frequente nel soggetto anziano e in chi è affetto da co-morbidità di varia natura, ed è legato alla riattivazione del Virus Varicella Zoster (VZV) rimasto latente nei gangli nervosi sensoriali dopo una pregressa varicella. Dati italiani indicano come l'incidenza della patologia sia molto elevata, circa 6,3 per 1.000 anni / persona nei soggetti >50 anni immunocompetenti. L'incidenza aumenta in modo esponenziale con l'età e con la presenza di patologie croniche intercorrenti. Nel complesso, si stima che nella popolazione italiana si verifichino ogni anno oltre 216.000 casi di Herpes zoster, di cui oltre 157.000 negli ultra-cinquantenni. La patologia è causa di rilevanti danni sanitari e sociali, specialmente correlati alla Nevralgia Post-Erpetica (*Post-Herpetic Neuralgia* o PHN), sindrome dolorosa cronica altamente invalidante della durata di alcuni mesi e a volte anche di anni, che colpisce dall'8 al 20% di coloro che sono affetti da Herpes zoster. Nella migliore delle ipotesi, si può calcolare che ogni anno in Italia si verifichino almeno 17.000 casi di Nevralgia Post-Erpetica. La gravità di tale complicanza può essere compresa da alcuni semplici dati: il dolore è spesso insopportabile, descritto come peggiore del dolore da parto e del dolore oncologico; può durare anche anni; è spesso incoercibile anche con i più forti anti-dolorifici e richiede non raramente l'uso di psicofarmaci; in alcuni casi ha portato i pazienti affetti al suicidio.

La disponibilità di vaccini efficaci e sicuri indirizzati alla prevenzione della malattia e delle sue complicanze più serie **ha portato alla raccomandazione di un loro ampio utilizzo sia nei soggetti a rischio al di sopra dei 50 anni**, a cui è garantita l'offerta gratuita del vaccino, ma anche **un utilizzo in regime di gratuità in almeno una coorte di popolazione anziana** (sessantacinquenni), come del resto previsto quale LEA dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019.

Il vaccino attualmente disponibile in commercio in Italia è vivo ed attenuato (contiene lo stesso ceppo virale incluso in uno dei due vaccini monovalenti varicella, ma con dosaggio 14 volte superiore) ed è somministrato in dose singola a partire dai 50 anni di età. I dati dei trial clinici pre-registrativi indicavano un'efficacia del **51% contro tutte le forme di zoster** indipendentemente dall'età, **e del 67% nei confronti della Nevralgia Post Erpetica (PHN)**. Un recente studio di *effectiveness* è stato eseguito nel Regno Unito per valutare l'effetto (impatto) del programma vaccinale nella popolazione inglese eleggibile alla vaccinazione attraverso l'analisi dei dati derivanti da un sistema sentinella attivo nel setting delle cure primarie (popolazione da 60 a 89 anni). Nel primo anno le coperture vaccinali per tutte le coorti sono incrementate rapidamente raggiungendo circa il 35% entro novembre 2013 e hanno raggiunto il 63% (coorte di routine, - soggetti più giovani) e il 60% (catch-up – soggetti più anziani) alla fine del primo anno. I risultati sono coerenti con una *effectiveness* nel periodo di osservazione di 3 anni pari a:

- o **62% verso herpes zoster** (sia nella coorte di routine, sia nelle coorti catch-up)
- o **70-88% verso PHN** (rispettivamente nella coorte catch-up e nella coorte di routine)

Il programma di vaccinazione ha avuto un impatto di popolazione quantificabile in una **riduzione di circa 17.000 episodi di HZ e di 3.300 casi di PHN** nei primi 3 anni del programma.

Il vaccino non deve essere utilizzato nei soggetti gravemente immunocompromessi.

Di recente, un **nuovo vaccino** basato su **unità glico-proteiche (glicoproteina E) di superficie** del virus VZV e adiuvato con AS01 (Mono Fosforil Lipide A + QS21, derivato dalla pianta Quillaja Saponaria) è stato approvato da EMA ed autorizzato all'immissione in commercio. La scheda di utilizzo prevede **due dosi intervallate di 2 mesi l'una dall'altra**. Sono stati effettuati due studi pre-registrativi di tale vaccino, uno riguardante la popolazione di età superiore ai 50 anni, l'altro nei soggetti di oltre 70 anni. Nei **soggetti ≥50 anni**, l'efficacia complessiva in tutte le età nei confronti dell'Herpes zoster, misurata nel corso di un follow-

up durato circa **4 anni**, è stata del **97,2%**, senza rilevanti differenze per fascia di età. **Nei soggetti di età ≥70 anni**, l'efficacia è risultata pari **all'89,8%**. Unendo in pool i risultati dei due studi per i soggetti al di sopra dei 70 anni, si è ottenuta un'efficacia del **97,6% nel primo anno di follow-up, e dell'87,9% nel quarto anno di follow-up**. L'efficacia complessiva in tutte le fasce di età nei confronti della **nevralgia post-erpetica** è risultata pari a **88,8%**.

Il vaccino a subunità è stato studiato anche in alcune categorie di soggetti immunodepressi o con immunosoppressione farmacologica. Sono in corso di valutazione i dati anche su altre categorie di soggetti con deficit immunitari.

Il vaccino glico-proteico contro Herpes zoster, al momento della pubblicazione di questa edizione del Calendario per la Vita, **non è disponibile sul mercato italiano**.

Il PNPV 2017-2019 ha introdotto **l'offerta attiva e gratuita** del vaccino contro Herpes zoster **per i soggetti nel corso del sessantacinquesimo anno di vita**. **E' di cruciale importanza**, vista l'elevata incidenza e l'impatto sulla qualità della vita ed economico di questa patologia, e soprattutto della sua più temibile complicanza, la nevralgia post-erpetica, moltiplicare gli sforzi in tutte le Regioni affinché **la popolazione sia informata** sulla possibilità di accedere alla vaccinazione, **raggiungendo nel più breve tempo possibile elevate coperture nel gruppo di età target**, ma anche **in tutti i soggetti a maggior rischio di patologia** per pre-esistenti condizioni cliniche.

Il vaccino contro Herpes zoster può essere somministrato in qualsiasi periodo dell'anno e in eventuale co-somministrazione con i vaccini influenzali e pneumococcici.

Bibliografia essenziale

- 1) Gialloreti LE, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. BMC Infect Dis 2010; 10: 230.
- 2) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-84.
- 3) Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, Mullett D, Correa A, de Lusignan S, Ramsay M. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. Lancet Public Health. 2018; 3: e82-e90.
- 4) Lal H, Cunningham A, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. NEJM 2015; 372:2087-96.
- 5) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults ≥70 years of age. NEJM 2016; 375:1019-1032.
- 6) Giuffrida S. Calabria: a successful experience implementing Herpes Zoster vaccination strategies. Aging Clin Exp Res. 2019; 31: 421-423.