

# CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA

5° EDIZIONE 2025

## Razionale

Il Calendario Vaccinale per la Vita propone la sua quinta edizione dopo la fine dell'esperienza pandemica COVID-19. Durante i primi mesi pandemici, ad aprile 2020, il nostro appello per sostenere le coperture di tutte le vaccinazioni, dalla prima infanzia all'adolescenza, dall'età adulta a quella anziana, ha avuto ampia eco, ed è stato ripreso da più agenzie ed organizzazioni, con lo scopo di mantenere una protezione certa nei confronti delle malattie prevenibili, in attesa che fosse reso disponibile un vaccino contro SARS-CoV2.

I vaccini COVID-19, sviluppati e testati a tempo di record, hanno rappresentato la più grande e veloce vaccinazione di massa della storia dell'umanità, con miliardi di dosi distribuite e somministrate in pochi mesi. Il loro impatto è stato fenomenale nel ridurre le conseguenze della pandemia, tanto che si stima in 20 milioni circa il numero di morti salvato grazie alla diffusione dei vaccini, oltre agli ancora più numerosi casi complicati di malattia evitati. Allo stesso tempo, si è trattato della più grande e inequivocabile prova della sicurezza dei

vaccini. Infatti, nessun farmaco curativo ha mai raggiunto numeri di somministrazione così elevati e in così poco tempo. Gli eventi avversi seri sono stati numericamente minimi, a fronte di uno straordinario beneficio per la popolazione mondiale.

Nonostante questo indubitabile risultato, ci troviamo nella fase post-pandemica ancora una volta, paradossalmente, ad affrontare un fenomeno di disaffezione nei confronti dei vaccini specie in età adulta, che è stato rinominato '*vaccination fatigue*', una sorta di 'stanchezza vaccinale'.

Le motivazioni di un simile fenomeno sono certamente complesse, ed hanno a che fare con un clima culturale individualistico e caratterizzato da una marcata sfiducia nei confronti delle istituzioni, anche sanitarie.

Nostro compito, quali operatori della prevenzione, è sottolineare l'importanza di impegnarci non tanto nel contrasto delle posizioni più fortemente ideologiche, sulle quali nessun tipo di comunicazione ragionevole trova purtroppo possibilità di dialogo, quanto piuttosto di sostegno empatico e disponibile all'ascolto di chi non manifesta sfiducia ideologica nei confronti della vaccinazione, ma solo dubbi e confusione per una comunicazione sociale spesso fortemente contraddittoria sul valore dei vaccini.

Negli ultimi anni le istituzioni internazionali (inclusa l'Unione Europea) e nazionali, come pure il mondo scientifico, si sono sempre più resi conto di come un approccio 'per tutta la vita' dell'offerta vaccinale sia cruciale per un invecchiamento in salute di una popolazione europea e dei Paesi avanzati sempre più caratterizzata da un'elevata età media. E' del resto noto come oggi la grande maggioranza delle malattie infettive prevenibili si verifichi in età adulta e anziana, avendo le vaccinazioni pediatriche, di più lunga tradizione, raggiunto obiettivi di coperture e di riduzione del carico di malattia ormai ragguardevoli per molte patologie.

Se le raccomandazioni per le vaccinazioni in età adulta ed anziana sono ormai presenti in quasi tutti i Paesi avanzati, quello che manca è spesso un'adeguata organizzazione dei servizi vaccinali per tali fasce di età, ma pure adeguati sistemi di archiviazione e sorveglianza sulle coperture. In tal senso, risulta di grande urgenza varare finalmente una anagrafe vaccinale nazionale che possa essere estesa a tutta la popolazione, consentendo un preciso monitoraggio delle coperture.

Peraltro, negli ultimi anni si sono moltiplicate le occasioni di confronto e di discussione del mondo della sanità pubblica e della vaccinologia soprattutto con i medici specialisti (oncologi, reumatologi, diabetologi, ematologi, pneumologi, solo per citarne alcuni), per confrontarci sul valore della vaccinazione nel paziente fragile. Certamente c'è ancora molta strada da fare affinché la prevenzione vaccinale sia a pieno titolo considerata dagli specialisti parte integrante e cruciale del percorso terapeutico, ma i segnali sono molto

incoraggianti. In questo senso, lavorare perché i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) includano le vaccinazioni raccomandate come parte integrante della cura del paziente rappresenta un nostro focus specifico.

E' necessario consolidare le alleanze (di cui è stata anticipata la posizione comune di Calendario per la Vita e Società di Neonatologia sulla prevenzione di Virus Respiratorio Sinciziale nel neonato a febbraio 2023), anche e soprattutto comprendendo che i linguaggi e i metodi di misurazione di efficacia delle vaccinazioni non sono gli stessi dei farmaci terapeutici.

E deve essere completata, nel rispetto delle specificità locali, la sempre maggiore responsabilizzazione della pediatria di libera scelta e della medicina generale nella presa in carico delle vaccinazioni, processo che pure ha fatto notevoli passi in avanti anche nel periodo pandemico.

Una riflessione molto rilevante va fatta sul contrasto tra diritto alla privacy e diritto alla salute che, nell'era post-COVID, è divenuta sempre più chiaramente alla luce. Se è infatti vero che una medicina di iniziativa sulla base dell'età anagrafica appare possibile nella attuale legislazione (possiamo organizzare chiamate attive, ad esempio, della popolazione sopra i 60 anni di età), risulta invece impossibile alle agenzie di sanità pubblica poter invitare a vaccinazioni spesso in grado di salvare da gravi complicanze, ospedalizzazione o anche morte, sulla base della situazione patologica specifica individuale, in quanto ciò lederebbe il diritto alla privacy.

Se è vero che questa possibilità di invito sussiste per il singolo medico di famiglia, appare chiaro come sia necessario affiancare a tale approccio anche un'offerta di popolazione sulla base dei fattori di rischio, superando la attuale situazione di contrasto tra diritti che collidono. Sarà per questo necessario trovare tavoli di discussione su come garantire ai soggetti a rischio l'offerta di interventi vaccinali di grande importanza per la salute.

Dall'ultima edizione del Calendario per la Vita 2019 sono molte e rilevanti le novità già disponibili, o che si affacciano per il prossimo futuro, in termini di nuove malattie infettive prevenibili o nuovi vaccini con estensione della protezione fornita da prodotti di precedente generazione, o, ancora, a evidenze sulla possibilità di adottare nuovi schemi di vaccinazione.

Non è quindi un caso se i capitoli dedicati a ciascuna malattia prevenibile e ai relativi vaccini si ampliano includendone, come ovvio, uno dedicato specificamente a COVID-19, il cui aggiornamento dovrà essere costante, in considerazione delle continue novità sulla composizione, e sulla ancora incerta evoluzione verso un'infezione endemica e probabilmente stagionale.

Altro capitolo nuovo è quello relativo al Virus Respiratorio Sinciziale, la cui prevenzione è stata oggetto di ricerche pluridecennali, e che ha trovato in tempi recenti un fiorire di progetti mirati alla prevenzione delle infezioni delle basse vie respiratorie ad esso dovute sia nella

popolazione pediatrica (con sviluppo di anticorpi monoclonali di lunga durata, vaccini per immunizzazione materna e vaccini pediatrici), sia nella popolazione anziana, per la quale sono ormai autorizzati diversi vaccini da affiancare a quelli già indirizzati alla prevenzione delle altre malattie respiratorie. La prospettiva di lungo termine di un vaccino unico contro tutte le malattie respiratorie inizia a non essere più un miraggio.

Inoltre, per la prima volta, il Calendario per la Vita include un capitolo allo stesso tempo sintetico ma molto ricco di informazioni sui vaccini per il viaggiatore internazionale. Si tratta di vaccinazioni non coperte da programmi di offerta attiva e gratuita in ambito di sanità pubblica, ma a carico del privato viaggiatore o del datore di lavoro. E come tali, probabilmente meno noti nelle loro caratteristiche e modalità di utilizzo anche dagli stessi operatori sanitari. Confidiamo che tale capitolo possa rappresentare una sorta di manuale pratico per medici, infermieri e altri operatori coinvolti nella raccomandazione e somministrazione di tali vaccini.

Siamo certi che anche le nuove tecnologie di preparazione dei vaccini, in primis quella basata sull'RNA messaggero, che ha trovato nella prevenzione del COVID-19 un banco di prova unico, ma anche possibili evoluzioni delle tecnologie che sfruttano vettori virali, oltre alla cosiddetta 'vaccinologia strutturale', contribuiranno ad un futuro sempre più ricco di novità positive, per la possibilità di sviluppare vaccini contro un numero sempre più elevato di malattie infettive spesso non adeguatamente prevenibili con approcci tradizionali.

Il Board del Calendario per la Vita, ormai noto quale 'best practice' di impatto delle società scientifiche sulle decisioni di politica sanitaria a livello internazionale, ribadisce la propria disponibilità ad ogni possibile interlocuzione e supporto alle autorità sanitarie nazionali e regionali, con l'obiettivo di migliorare lo stato di salute della nostra popolazione attraverso l'offerta di una sempre migliore prevenzione immunitaria 'da 0 a 100 anni'.

#### 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, Chiamenti G, Conforti G, Maio T, Odone A, Russo R, Scotti S, Signorelli C, Villani A; Scientific Board of "Lifetime Immunization Schedule". The 2016 Lifetime Immunization Schedule, approved by the Italian scientific societies: A new paradigm to promote vaccination at all ages *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13: 2531-2537.

3. Bonanni P, Villani A, Scotti S, Biasci P, Russo R, Maio T, Vitali Rosati G, Moscadelli A, Conforti G, Azzari C, Ferro A, Francia F, Chiamenti G, Barretta M, Castiglia P, Macrì P, Conversano M, Bozzola E, Angelillo IF. The recommended lifetime immunization schedule from the board of vaccination calendar for life in Italy: A continuing example of impact on public health policies. *Vaccine*. 2021 Feb 22;39(8):1183-1186. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.019.
4. Bonanni P, Angelillo IF, Villani A, Biasci P, Scotti S, Russo R, Maio T, Vitali Rosati G, Barretta M, Bozzola E, Castiglia P, Chiamenti G, Conforti G, Conversano M, Ferro A, Francia F, Macrì PG, Azzari C. Maintain and increase vaccination coverage in children, adolescents, adults and elderly people: Let's avoid adding epidemics to the pandemic: Appeal from the Board of the Vaccination Calendar for Life in Italy: Maintain and increase coverage also by re-organizing vaccination services and reassuring the population. *Vaccine*. 2021 Feb 22;39(8):1187-1189. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.024.
5. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Sep;22(9):1293-1302. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
6. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. Disponibile al link <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>

7.

**NOTA IMPORTANTE PER LA LETTURA:** Coerentemente con quanto modificato nel Piano Nazionale Vaccini 2023-2025, i mesi e gli anni di vita ai quali le vaccinazioni sono raccomandate, vanno intesi in questa nuova versione del Calendario per la Vita come mesi o anni compiuti. Pertanto, non si troverà più ad esempio, come in passato, la raccomandazione di somministrare il vaccino esavalente al 3°, 5° e 11°-12° mese di vita, quanto piuttosto a 2, 4 e 10-11 mesi compiuti.

# Calendario di Immunizzazione per la Vita 2025 (Siti, SIP, FIMP, FIMMG, SIMG)

(vedere testo per le raccomandazioni specifiche relative a ciascuna vaccinazione)

Vaccino	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13-14 mesi	⇒	5 anni	6 anni	11-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	> 64 anni	
DTPa	DTPa		DTPa			DTPa				DTPa		dTpaIPV	dTpa** (ogni 10 anni)			
IPV	IPV		IPV			IPV				IPV						
Epatite B	Ep. B		Ep. B			Ep. B										
Hib	Hib		Hib			Hib										
Pneumococco	PCV	(aggiuntiva) PCV*	PCV			PCV									PCV20 o PCV15/PPV	
MPRV							MPRV			MPRV						
MPR							oppure			oppure						
Varicella							MPR + V			MPR + V						
Meningococco ACWY							Men ACWY					Men ACWY				
Meningococco B	Men B							Men B				Men B 2 dosi				
HPV												HPV: 2-3 dosi (in funzione dell'età)				
Influenza**					Influenza								Influenza			
Herpes Zoster															HZ	
Rotavirus	Rotavirus															
SARS-CoV-2**															SARS-CoV-2 ≥ 60 anni	
VRS	Anticorpo monoclonale 0-12 mesi o Vaccino in gravidanza														Vaccino VRS ≥ 75 anni	

Vaccini per i quali è fortemente raccomandata la cosomministrazione nella stessa seduta	* In caso di uso schedula 3+1 PCV20 ** Vaccino fortemente raccomandato in gravidanza
---	---

### **Interpretazioni delle indicazioni di offerta del calendario**

Popolazione generale: il calendario si riferisce ai programmi vaccinali rivolti a tutta la popolazione; in questo schema non è considerata l'offerta rivolta a gruppi o categorie a rischio, trattata nei paragrafi successivi.

- 2 mesi: si intende compiuti, dal 61° giorno di vita. Vale per analogia per tutti i mesi successivi (si intendono sempre mesi compiuti)
- 5-6 anni (di età) si intende dal 5° compleanno (5 anni e 1 giorno) ai 6 anni e 364 giorni (7° compleanno)
- 11 anni si intende da 11 anni e 1 giorno (11° compleanno) fino a 11 anni e 364 giorni (12° compleanno)
- 11-18 anni si intende da 11 anni e un giorno (11° compleanno) fino ai 17 anni e 364 giorni (18° compleanno)

## Difterite-Tetano-Pertosse

Le vaccinazioni contro Diffterite, Tetano e Pertosse acellulare sono somministrate con un **ciclo di base di 3 dosi a 2, 4 e 10 mesi di vita compiuti** 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 anni**. Come indicato nel PNPV 2023-25, è possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa-IPV) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale. 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.

Le vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b (vaccino esavalente) sono obbligatorie ai sensi del Decreto-legge 07 giugno 2017, n. 73: "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", modificato dalla Legge di conversione 31 luglio 2017 n. 119.

I vaccini esavalente, pneumococcico, meningococcico B e rotavirus sono, all'occorrenza, co-somministrabili

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 (vedi nota precedente). 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  $\geq 7$  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 nuovamente, come già nel Calendario 2019, 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-tetanic sia occasione anche di richiamo contro difterite e pertosse**.

Pertanto, il ciclo vaccinale da utilizzare in soggetto adulto che non abbia mai ricevuto in precedenza la vaccinazione anti-tetanica, prevede la somministrazione di due dosi di vaccino dT (o di vaccino dTpa), seguite tassativamente da una dose di dTpa a distanza di 6-12 mesi dalla seconda dose. Per la profilassi vaccinale post-traumatica, si rimanda alla circolare del Ministero della Salute *'Indicazioni in merito alla vaccinazione anti-tetanica'* 0020024-03/07/2018-DGPRES-DGPRES-P  
(<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64975&parte=1%20&serie=null>)

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 12-13 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 contratta naturalmente, così come la vaccinazione anti-pertosse, non conferisce immunità permanente. Gli elevati livelli di copertura vaccinale dell'infanzia hanno determinato una riduzione della circolazione dell'agente patogeno nella popolazione giovanile. Conseguentemente, si è fortemente ridotta la probabilità di richiami naturali per i soggetti già immuni. Pertanto, per consentire la permanenza della protezione contro la pertosse in età adulta (quando essa si manifesta sotto forma di bronchite di lunga durata spesso non diagnosticata quale pertosse, o sotto forma di patologia delle alte vie respiratorie, aspecifica o paucisintomatica), è necessario prevedere il richiamo decennale.

**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, **è di cruciale importanza incrementare le coperture della vaccinazione contro la pertosse in tutte le donne gravide.**

**il periodo della gravidanza più opportuno per la somministrazione del vaccino dTpa è il terzo trimestre** (idealmente intorno alla 28° settimana, in un range che va dalla 27° alla 36 a settimana). In ogni caso, il vaccino è comunque somministrabile anche prima della 27° settimana e fino a fine gravidanza, ma in caso di ulteriore ritardo, anche durante l'allattamento.

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, 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 in crescita, ma ancora da migliorare notevolmente nel nostro Paese. La vaccinazione è raccomandata anche per i conviventi (padre, nonni, baby sitter, etc.) di neonati.

Per la protezione del neonato, è consigliabile un richiamo con dTpa anche per: gli operatori scolastici degli asili nido; gli operatori sanitari e gli operatori sociosanitari, con particolare riferimento a quelli coinvolti nell'assistenza alla donna in gravidanza (percorso nascita) e al neonato; 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. Gli adulti > 18 anni sono ora proporzionalmente più colpiti dalla pertosse rispetto a 10-20 anni prima. **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, e negli anziani con patologie croniche preesistenti nei quali le sequele della pertosse possono essere gravi e talvolta letali.** Nei migranti adulti di recente arrivo, che abbiano storia vaccinale incerta o assente, si raccomanda l'offerta attiva del vaccino antidifterite, antitetano, antipertosse (richiamo incluso)

#### 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. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98:e15281
- 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.
- 9) <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1674644535.pdf>
- 10) Choi JH, Correia de Sousa J, Fletcher M, Gabutti G, Harrington L, Holden M, Kim H, Michel JP, Mukherjee P, Nolan T, Welte T, Maggi S. Improving vaccination rates in older adults and at-risk groups: focus on pertussis. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Jan;34(1):1-8. doi: 10.1007/s40520-021-02018-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001333; PMCID: PMC8743159.
- 11) Aris E, Harrington L, Bhavsar A, Simeone JC, Ramond A, Papi A, Vogelmeier CF, Meszaros K, Lambrelli D, Mukherjee P. Burden of Pertussis in COPD: A Retrospective Database Study in England. *COPD*. 2021 Apr;18(2):157-169. doi: 10.1080/15412555.2021.1899155. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33866914.

## Poliomielite

Il vaccino anti-poliomielite inattivato e potenziato tipo Salk (IPV) deve essere somministrato con un ciclo a 4 dosi per via intramuscolare, di cui le prime tre a 2, 4 e 10-12 mesi, sempre utilizzando il vaccino esavalente combinato, quarta dose a 5-6 anni, preferenzialmente utilizzando il vaccino combinato tetravalente (DTPa/IPV – ma può essere utilizzato anche il vaccino a dosaggio ridotto dTpa/IPV) (vedi nota nel paragrafo precedente Differite-Tetano-Pertosse), ed una 5° dose nella corte degli adolescenti (11-18 anni)) utilizzando il vaccino combinato tetravalente con ridotte quantità di antigeni (dTpa/IPV).

Dal lancio della Global Polio Eradication Initiative (GPEI) nel 1988, i casi di polio si sono ridotti di oltre il 99%. Cinque delle sei regioni dell'OMS hanno raggiunto questo obiettivo: Americhe (1994), Pacifico occidentale (2000), Europa (2002), Sud-est asiatico (2014) e Africa (2020). Dei tre ceppi di virus selvaggio (WPV) solo il tipo 1 è ancora circolante, essendo stati il tipo 2 ed il tipo 3 eradicati nel 1999 e nel 2020, rispettivamente.

Nel 2022 sono stati segnalati 20 casi in Pakistan e 2 casi in Afghanistan di WPV. A maggio 2022 in Mozambico è stato segnalato il primo di 8 casi di poliovirus selvaggio di tipo1, geneticamente legato ad un ceppo rilevato in Pakistan (3). L'OMS ritiene che ci sia un rischio elevato di diffusione,

in particolare nella parte sub-orientale dell’Africa, per presenza di lacune immunitarie e sorveglianza subottimale, rischio aumentato durante la pandemia di COVID19 per la diminuzione del tasso di immunizzazione.

Per quanto riguarda la circolazione di virus derivato dal vaccino (cVDPV), Yemen, Repubblica Democratica del Congo e Nigeria rappresentano oltre l’85% del carico globale dei casi, a questi paesi si sono aggiunti Algeria, Israele Regno Unito e Usa che hanno registrato la presenza del virus nelle acque reflue. In USA, dopo 30 anni è stato segnalato un caso di polio in un soggetto non vaccinato, virus correlato al vaccino orale vivo non più utilizzato in USA.

Questo fenomeno evidenzia che ci sono ancora rischi significativi, e fino a quando la polio non sarà eradicata, sacche di persone non immunizzate o sotto-immunizzate rappresentano un rischio di epidemie di polio, anche in paesi che non hanno segnalato la trasmissione indigena.

La trentottesima riunione del Comitato di Emergenza dell’OMS del 20 marzo 2024, ha fatto il punto sulla diffusione del poliovirus selvaggio (WPV1) e dei poliovirus derivati dal vaccino (cVDPV) nel contesto dell’eradicazione globale del WPV e della cessazione delle epidemie di cVDPV2. Nonostante i progressi riportati, Il comitato d’emergenza ha concordato all’unanimità che il rischio di diffusione rimane un’emergenza di salute pubblica internazionale. Nel 2024 vi è infatti evidenza di una diffusione del WPV1 dalle zone endemiche dell’est Afghanistan non solo a quelle contigue dello stesso Paese, ma anche a quelle tradizionalmente endemiche del Pakistan, aspetto reso evidente non solo dagli 8 nuovi casi registrati nel periodo gennaio-giugno 2024, ma in particolare dall’incremento degli isolamenti di WPV1 dall’ambiente.

Risulta quindi 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.

E’ raccomandata a tutti i viaggiatori, che risiederanno per più di 4 settimane in Paesi con potenziale rischio di diffusione, una dose aggiuntiva entro 4 settimane-12 mesi dal viaggio, anche se sono stati completamente vaccinati.

Rimangono pertanto ancora valide le raccomandazioni emanate dal nostro Ministero della Salute nel 2019 in previsione di una possibile reintroduzione del poliovirus e di eventuale epidemia.

## **Bibliografia essenziale**

- 1) WHO. Statement of the Thirty-third Polio IHR Emergency Committee
- 2) PGEI, Polio global eradication initiative

3) <https://www.who.int/news/item/08-04-2024-statement-following-the-thirty-eighth-meeting-of-the-ihc-emergency-committee-for-polio>

4) Mbaeyi C, ul Haq A, Safdar RM, et al. Progress Toward Poliomyelitis Eradication — Pakistan, January 2023–June 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:788–792.

5) First polio case in decades reported in the Americas, *BMJ*2022: 378

6) [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2843\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2843_allegato.pdf)

## Epatite B

La vaccinazione contro il virus dell'epatite B (HBV) va eseguita normalmente con 3 dosi per via intramuscolare, a 2 mesi, 4 mesi e 10-12 mesi compiuti, 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, con preparato monovalente e contestualmente alla somministrazione di Immunoglobuline umane specifiche, (HBIG), la seconda sempre con vaccino monovalente dopo un mese, la terza dopo 2 mesi e la quarta a 10-11 mesi. A partire dalla terza dose, si utilizza il vaccino esavalente anche ed in concomitanza con le altre vaccinazioni previste nel calendario. Se al momento della nascita non fosse ancora conosciuta la situazione della madre nei confronti dell'HBV, (nonostante attualmente siano disponibili monotest *point of care* in grado di fornire risultati per l'HBsAg in 15 minuti), può essere prudenzialmente effettuata comunque la somministrazione della prima dose di vaccino, sempre entro le 12 ore dalla nascita; se la risposta del referto per HBsAg della madre risulta 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 di positività arriva dopo il settimo giorno di vita del neonato. In questo ultimo caso, la mancata somministrazione di HBIG come immunoprofilassi passiva nella prima settimana di vita comporta un modesto aumento del rischio di sviluppo di un'epatite B nei mesi successivi. In questa situazione, da un punto di vista pratico, considerata la positività della ricerca dell'HBsAg, si può procedere utilizzando un vaccino monocomponente per le prime due dosi che vanno eseguite, mentre per la terza dose e le due 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 a rischio mai vaccinati in precedenza** (3 dosi ai mesi 0, 1, 6 oppure 4 dosi ai mesi 0, 1, 2, 12):

- conviventi e contatti, in particolare ai bambini, di persone HBsAg positive;
- pazienti politrasfusi, emofilici, emodializzati\*;
- pazienti con patologie oncologiche, reumatologiche ed infiammatorie croniche intestinali
- pazienti diabetici
- pazienti affetti da epatopatia cronica
- pazienti candidati a trapianto di organo solido
- vittime di punture accidentali con aghi potenzialmente infetti;
- soggetti affetti da lesioni croniche eczematose o psoriasiche della cute delle mani;
- soggetti con infezione da HIV
- persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV;
- migranti/rifugiati sieronegativi per HBV, ospiti di centri di accoglienza
- 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 soggetti con disabilità fisiche e mentali 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

L'offerta vaccinale anti HBV dovrebbe essere disponibile anche presso gli studi dei medici di medicina generale, al fine di garantire la prossimità della vaccinazione, ed aumentare i tassi di copertura vaccinale negli aventi diritto.

\* in relazione allo 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 negativi ai marcatori di HBV HBsAg-negativi, ricorrendo a protocolli vaccinali accelerati a 4 dosi (tempi 0, 1, 2, 6 mesi) rinforzati (eventualmente con dosi doppie in simultanea in sedi diverse) 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 come profilassi post-esposizione, 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 eseguire una rivalutazione il mese successivo. Se neanche così si fosse raggiunto un titolo anticorpale superiore a 10 mUI/ml, dovrebbero 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 sierconversione 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).

Un ultimo aspetto da affrontare relativamente alla vaccinazione anti-HBV (ed in modo più estensivo a tutte le vaccinazioni), riguarda i soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo (HSCT). Grazie ai progressi compiuti nelle tecniche di trapianto e nelle terapie post-trapianto, gradualmente

è aumentato il tasso di sopravvivenza di questi soggetti, che rimangono tuttavia ad elevato rischio di acquisire infezioni prevenibili con la vaccinazione.

Infatti, l'immunità precedentemente acquisita può essere compromessa sia dalla terapia immunosoppressiva ricevuta, sia dall'eventuale presenza di una reazione contro l'ospite (*Graft-versus-Host Disease*, GvHD) ed i titoli anticorpali protettivi, elicitati dalle precedenti immunizzazioni, diminuiscono rapidamente in seguito al trapianto. Per questa ragione, vi è generale accordo sulla necessità di rivaccinare questi pazienti dopo la procedura.

A proposito di HBV, l'intervallo post-HSCT per iniziare la vaccinazione è tra i 6 ed i 12 mesi, la schedula è quella classica a tre dosi (0, 1 e 6 mesi). Alla fine del ciclo vaccinale dosare anti-HBs: se il titolo è <10 mIU/mL, ripetere un ciclo vaccinale completo, valutando la possibilità di utilizzare la dose doppia. L'intervallo tra la prima e la seconda serie deve essere valutato individualmente.

Anche pazienti con infezione pregressa (anti-HBc positivi), che ricevono la profilassi con lamivudina, dovrebbero ricevere la vaccinazione anti-HBV a partire da 6 mesi dopo il trapianto, per successivamente sospendere la profilassi con lamivudina in presenza di titolo anticorpale protettivo.

## **Bibliografia essenziale**

1. Hall EW, Weng MK, Harris AM, Schillie S, Nelson NP, Ortega-Sanchez IR, Rosenthal E, Sullivan PS, Lopman B, Jones J, Bradley H, Rosenberg ES. Assessing the Cost-Utility of Universal Hepatitis B Vaccination Among Adults. *J Infect Dis.* 2022 Sep 21;226(6):1041-1051. doi: 10.1093/infdis/jiac088. PMID: 35260904.
2. Jacobson IM, Brown RS Jr, McMahon BJ, Perrillo RP, Gish R. An Evidence-based Practical Guide to Vaccination for Hepatitis B Virus. *J Clin Gastroenterol.* 2022 Jul 1;56(6):478-492. doi: 10.1097/MCG.0000000000001695. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35389923.
3. Sticchi L, Iavarone IG, Durando P, Di Biagio A, Schiavetti I, Murgia F, Icardi G. The role of hepatitis B vaccine challenge dose in patients with underlying health conditions. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Feb 1;17(2):575-579. doi: 10.1080/21645515.2020.1777058. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32614653; PMCID: PMC7899643.
4. Cargill T, Barnes E. Therapeutic vaccination for treatment of chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol.* 2021 Aug;205(2):106-118. doi: 10.1111/cei.13614. Epub 2021 Jun 8. PMID: 33969474; PMCID: PMC8274149.
5. Zahn T, Akhras S, Spengler C, Murra RO, Holzhauser T, Hildt E. A new approach for therapeutic vaccination against chronic HBV infections. *Vaccine.* 2020 Mar 30;38(15):3105-3120. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.063. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32113806.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Bonanni P, Bonaccorsi G. Vaccination against hepatitis B in health care workers. *Vaccine*. 2001;19: 2389-94.

## ***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: a 2, 4 e 10-12 mesi. 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.

## **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).**

Le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella sono obbligatorie ai sensi del Decreto-legge 07 giugno 2017, n. 73: "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale", modificato dalla Legge di conversione 31 luglio 2017 n. 119.

**La vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella può essere eseguita nell'infanzia contemporaneamente con un come 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 rispettando l'intervallo temporale minimo tra le dosi, come specificato nella scheda tecnica dei vaccini disponibili. Nel contesto operativo/organizzativo attuale, la prima dose viene somministrata al **12-14 mesi** 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 a 12-14 mesi 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 economia di esercizio e per agevolare la disponibilità oraria dei genitori 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 sottolinea 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, per la potenziale presenza di anticorpi 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. E' dimostrato che quando si raggiungono e si superano 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 a 12-14 mesi 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. Inoltre, nel febbraio 2013 è stato istituito il Sistema Nazionale di Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia per rafforzare la sorveglianza del morbillo e della rosolia postnatale, malattie per cui esistono obiettivi di eliminazione nella Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

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 purtroppo ancora oggi troppo spesso disattesa. A supporto del Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita, 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, ecc.). 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, ecc.)

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 precedente.** I bambini, anamnesticamente negativi per varicella, che sono stati vaccinati a 12-14 mesi 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 (rispettando l'intervallo temporale minimo

tra le dosi indicato in scheda tecnica).

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 rispetto ad altri Paesi- il che evita l'innalzamento dell'età media 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'utilizzo del vaccino quadrivalente combinato non richiede un aumento delle sedute vaccinali. L'utilizzo del **vaccino MPRV** deve essere **condiviso con i genitori** attraverso un'adeguata informazione per la prima dose a 12-14 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 e 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 rimanere in ogni caso garantita quale scelta alternativa.**

I bambini di età compresa tra 5 e 6 anni che ricevono MPRV come seconda dose 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 soggetto suscettibile non si accompagna **mai** a una **diffusione del virus vivo attenuato ai contatti**, eccetto il caso di sviluppo, nel vaccinato, di rash da varicella, quando l'evento è 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 di infezione 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**), sulla base delle indagini condotte **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 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. La somministrazione del vaccino vivo attenuato contro la varicella durante l'allattamento, non comporta presenza né di DNA del virus della varicella nel latte umano (rilevato con metodica PCR), né di 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 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 12-14 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 innalzamenti dell'età media di acquisizione dell'infezione con spostamenti della malattia verso l'età adulta, mantenendo una strategia di solido e duraturo incremento delle coperture.**

A supporto, il fatto che 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:

**Leucemia linfatica acuta in remissione, a distanza di almeno tre mesi dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia e con parametri immunologici compatibili**

- **Soggetti 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

- **Soggetti con Insufficienza renale/surrenalica cronica** (questi pazienti potrebbero diventare candidati a trapianto renale ed il vaccino non potrebbe essere somministrato nel caso di immunosoppressione post-trapianto)
- **Soggetti in attesa di trapianto d'organo**
- **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**
- **Diabete**
- **Malattie polmonari croniche**
- **Alcoolismo cronico**
- **Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia**
- **Deficienza terminale del complemento**
- **Epatopatie croniche**
- **Soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati**
- **Soggetti affetti da patologie del motoneurone**
- **Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva**
- **Soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate**

**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) O'Connor P, Jankovic D, Zimmerman L, Ben Mamou M, Reef S. Progress Toward Rubella Elimination - World Health Organization European Region, 2005-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70: 833-9.
- 3) 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: 537-50.
- 4) Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 14<sup>th</sup> Edition, Aug 2021. Disponibile al link: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>

- 5) Marlow M, Even S, Hoban MT, Moore K, Patel M, Marin M. Universities' experience with mumps outbreak response and use of a third dose of MMR vaccine. *J Am Coll Health*. 2021; 69: 53-8.
- 6) Gvozdenovic E, Vetter V, Willame C, Rosillon D. Impact of history of febrile convulsions on the risk difference of febrile convulsions with the tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine: Post-hoc exploratory analysis of results from a matched-cohort study. *Vaccine*. 2018; 36: 5803-6.
- 7) 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.
- 8) Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15: 645-57.
- 9) Sauboin C, Holl K, Bonanni P, Gershon AA, Benninghoff B, Carryn S, Burgess MA, Wutzler P. The impact of childhood varicella vaccination on the incidence of herpes zoster in the general population: modelling the effect of exogenous and endogenous varicella-zoster virus immunity boosting. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 126.

## 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 il patogeno che causa storicamente 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, prevede una schedula a 3 dosi, di cui la prima al compimento di 2 mesi (dal 61° giorno), la seconda ai 4 mesi (dal 121° giorno) e la terza ai 10 mesi (dal 301° giorno) di vita.

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; una dose se si inizia dopo il compimento del secondo anno.

Dal 2010 al 2017 il vaccino coniugato pneumococcico a 13 valenze (PCV13) è stato pressoché il solo vaccino coniugato pneumococcico adottato in Italia per l'immunizzazione dei nuovi nati. Il vaccino a 10 valenze (PCV 10) è stato utilizzato successivamente e per alcuni anni nel programma di immunizzazione in una sola Regione italiana (Piemonte).

A dicembre 2021, un nuovo vaccino contro 15 ceppi di Pneumococco (PCV-15) contenente i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 19A, 22F, 23F, 33F ha ricevuto l'approvazione per la commercializzazione negli Stati membri dell'Unione Europea (UE). A marzo 2022 l'AIFA lo ha approvato in classe Cnn negli individui di età pari o superiore a 18 anni. Questo preparato presenta ulteriori vantaggi rispetto ai vaccini coniugati precedenti; infatti, gli ultimi due ceppi aggiunti (22F e 33F), in era pre-COVID erano responsabili di circa il 7% dei casi delle patologie invasive. A giugno 2022 la *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha esteso l'utilizzo alla fascia pediatrica, con le stesse raccomandazioni di PCV-13.

Ad ottobre 2022 la Commissione Europea ha approvato l'estensione di indicazione anche per la prevenzione di malattie invasive, infezione polmonare e otite media acuta causata da *S. pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti da 6 settimane a meno di 18 anni di età. Passare da un vaccino 13-valente ad uno 15-valente ha significato aumentare la copertura sierotipica per patologie invasive da Pneumococco (meningiti e sepsi), polmoniti e otiti medie acute. I sierotipi PCV15 non-PCV13 rappresentano infatti, secondo dati recenti della sorveglianza nazionale, circa l'11% dei casi di patologia invasive pneumococcica nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Gli studi di immunogenicità comparativa hanno confermato la non inferiorità di risposta del PCV15 rispetto a PCV13 per i ceppi comuni, e una superiorità relativa ai sierotipi 22F e 33F.

Il vaccino polisaccaridico coniugato 20-valente, (PCV20) ha ottenuto l'approvazione da parte dell'EMA nel febbraio del 2022, con autorizzazione da parte di AIFA il 14 maggio 2022, per l'uso in individui di età pari o superiore a 18 anni. Il PCV20 contiene gli stessi 13 sierotipi presenti nel vaccino PCV13, ma aggiunge sette sierotipi supplementari. Questi sette nuovi sierotipi inclusi nel vaccino PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, 33F) sono **particolarmente significativi nella prevenzione della malattia pneumococcica invasiva negli adulti di età pari o superiore a 18 anni**. Infatti, nell'adulto, i sierotipi presenti nel vaccino PCV20 sono responsabili del 70% dei casi di malattia pneumococcica invasiva (IPD). Di questi, il 38% è attribuibile esclusivamente ai sette sierotipi aggiuntivi presenti nel PCV20.

In diversi *trial* clinici sulla popolazione pediatrica per valutare i livelli di sicurezza e immunogenicità del PCV20 con schedula a 4 dosi (3+1), sono stati evidenziati risultati che indicano una sicurezza paragonabile a quella del PCV13 e risposte immunitarie sierotipo-specifiche. Il 27 aprile 2023 la *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha approvato PCV20 per la prevenzione della malattia pneumococcica invasiva (IPD) (schedula a 4 dosi) nei neonati e nei bambini di età compresa tra le sei settimane e i 17 anni, e per la prevenzione dell'otite media nei neonati di età compresa tra le sei settimane e i cinque anni causata dai sette sierotipi originali contenuti in PCV7.

**EMA ha approvato l'indicazione pediatrica per il vaccino PCV20 a marzo 2024 con una schedula a 4 dosi (3+1), che consente, al completamento del ciclo di immunizzazione, di raggiungere risposte anticorpali simili a quelle ottenute con PCV13.**

**Non è invece approvata** la schedula tradizionale per il nostro Paese a **3 dosi (2+1)** per il non raggiungimento del livello di non inferiorità per alcuni sierotipi comuni con PCV13.

Nel decidere sulla adozione di una strategia di vaccinazione basata su **PCV15** o su **PCV20**, **si raccomanda alle Regioni di organizzare le somministrazioni in modo che le coperture siano mantenute elevate, possibilmente incrementate, e che le dosi siano effettuate nei tempi previsti dal calendario di immunizzazione. E' infatti noto che le malattie pneumococciche colpiscono il bambino nelle prime età della vita (particolarmente se dovute ad alcuni sierotipi). La puntualità consente quindi di ottimizzare la protezione fornita dalla vaccinazione.**

**Il board garantirà nel prossimo futuro ogni utile aggiornamento delle proprie raccomandazioni in un quadro di evidenze scientifiche ed epidemiologiche in rapida evoluzione.**

I vaccini esavalente, pneumococcico, meningococcico B e rotavirus sono, all'occorrenza, co-somministrabili

## **Indicazioni per condizioni patologiche di Rischio**

La vaccinazione anti-pneumococcica è fortemente raccomandata a tutti i soggetti che abbiano una o più condizioni di rischio, vale a dire per coloro che abbiano un'aumentata probabilità di sviluppare malattia pneumococcica se contagiati.

A tal proposito, **la raccomandazione è per i soggetti di qualsiasi età a rischio che presentino le sottoelencate patologie o condizioni predisponenti:**

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
- alcoolismo cronico
- 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

- infezione da HIV
- portatori di impianto cocleare.

**Nei soggetti a rischio mai vaccinati precedentemente** occorre distinguere in base all'età, per scegliere la schedula vaccinale più adeguata.

Per i bambini al di sotto dei due anni di età a rischio per patologie, sono consigliate le dosi di vaccino coniugato seguendo le stesse raccomandazioni della popolazione generale. Viene inoltre raccomandata la somministrazione del vaccino polisaccaridico 23 valente, (PPSV23) come parte della vaccinazione sequenziale dopo la somministrazione di PCV20 (o PCV 15), a distanza di almeno 8 settimane (meglio se distanziato maggiormente) in quei bambini, di età superiore ai 36 mesi, che appartengono alle categorie di rischio suddette.

Una seconda dose di PPSV23 è indicata a distanza di 5 anni dalla prima, mentre non è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza di ulteriori dosi.

**Per i soggetti a rischio precedentemente vaccinati** con condizioni di rischio, se questi hanno ricevuto una sola dose di PCV7, PCV10 o PCV13 o PCV15, si raccomanda la somministrazione di una dose di PCV20. Questa dose può essere seguita, dopo almeno 8 settimane, da una dose di PPSV23, con la possibilità di ripetere questa vaccinazione una sola volta dopo 5 anni. Nei soggetti a rischio per patologia e di età maggiore ai 18 anni che abbiano ricevuto la vaccinazione con il solo preparato polisaccaridico PPSV23, si raccomanda di somministrare una dose di PCV20 dopo 1 anno da quest'ultima vaccinazione. Infatti, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ha recentemente raccomandato la rivaccinazione con PCV20 per coloro che hanno ricevuto in precedenza PCV13 o PPSV23, inoltre è particolarmente vantaggioso per chi ha ricevuto una sola dose di PPSV23 senza precedente vaccino coniugato, optare per l'uso del vaccino coniugato più recente e a maggior numero di valenze.

## Raccomandazioni per l'età Adulta

**È raccomandato che l'offerta nel soggetto al di sopra dei 65 sia mantenuta nel tempo.**

Negli adulti di 65 anni di età o più anziani che **non hanno ricevuto in precedenza alcuna vaccinazione anti-pneumococcica** e in assenza di particolari condizioni patologiche di rischio, è raccomandato procedere con una dose di PCV20. In alternativa, è possibile somministrare una dose di PCV15 seguita da una dose di PPSV23 (distanza minima: 8 settimane).

Secondo diversi trial randomizzati di fase 3, il PCV20 è risultato sicuro e ben tollerato, con un'immunogenicità comparabile a quella del PCV13 o del PPSV23. Un recente trial clinico randomizzato di fase 3 condotto in popolazione adulta, ha infatti dimostrato che nei soggetti al di sopra dei 18 anni, il PCV20 genera risposte immunitarie robuste per tutti e 20 i sierotipi del vaccino 1 mese dopo la vaccinazione. Negli individui di età  $\geq 60$  anni, il PCV20 ha prodotto risposte per 13 sierotipi corrispondenti non inferiori al PCV13. La non inferiorità è stata dimostrata anche per 6 dei 7 sierotipi supplementari sia nel PCV20 che nel PPSV23. Anche se il sierotipo 8 non ha raggiunto il criterio statistico di non inferiorità, le analisi di

immunogenicità hanno evidenziato risposte robuste contro il sierotipo 8, situandosi nel range di quelle osservate per i 13 sierotipi corrispondenti dopo il PCV13. Il completamento con il vaccino polisaccaridico 23-valente PPSV23 dopo la vaccinazione con PCV15 o PCV20 va valutato in ottica di sanità pubblica ed economica in rapporto al valore aggiunto di tale immunizzazione e all'epidemiologia locale delle malattie pneumococciche; può essere benefico per offrire una copertura aggiuntiva fornita dai tre sierotipi supplementari di pneumococco contenuti in questo vaccino nei pazienti anziani e può inoltre fornire una copertura aggiuntiva nei confronti del sierotipo 8.

L'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica al di sopra dei 65 anni di età si configura come un'offerta attiva e gratuita rivolta a tutta la popolazione. Idealmente, sarà necessario superare la limitazione dell'offerta attiva e gratuita alla sola coorte dei sessantacinquenni, estendendola a tutta la popolazione anziana che non abbia ancora acquisito il diritto negli anni scorsi. Va infatti sottolineato come il rischio di patologie pneumococciche cresca esponenzialmente con l'età.

**Per tali ragioni si raccomanda la somministrazione di una dose di PCV20 a tutti gli adulti al di sopra dei 65 anni di età, anche se non a rischio per patologia.**

In alternativa è possibile procedere con la somministrazione di una dose di vaccino PCV15 seguita ad almeno 1 anno di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico PPSV23.

**Nei soggetti precedentemente vaccinati** con solo una o due dosi di preparato polisaccaridico 23-valente PPSV23, è raccomandato somministrare una dose di vaccino coniugato (preferibilmente con il PCV20, o in alternativa con PCV15) a distanza di almeno 1 anno dall'ultima dose ricevuta.

Nei soggetti precedentemente vaccinati solo con PCV13 o con PCV10 o PCV7, è raccomandato procedere con la somministrazione del preparato coniugato più recente disponibile (preferibilmente il PCV20, o in alternativa il PCV15) a distanza di almeno un anno.

Per coloro che abbiano già ricevuto la vaccinazione sequenziale con PCV13 seguito da PPSV23, in accordo con le linee guida americane pubblicate dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) è raccomandato completare la vaccinazione con una dose di PCV20 (o in alternativa con PCV15) a distanza di 5 anni dall'ultima vaccinazione anti-pneumococcica ricevuta (nel caso sia stata eseguita la vaccinazione somministrando il preparato polisaccaridico prima del preparato coniugato, è sufficiente attendere 3 anni dall'ultima somministrazione).

Si suggerisce infine 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 di tale vaccinazione.

## Bibliografia essenziale

1. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025. (Online) <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1679488094.pdf>
2. Martinon-Torres F, Wysocki J, Szenborn L, et al. A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine*. 2023;41(21):3387-3398. doi:10.1016/j.vaccine.2023.04.036
3. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(37):1174-1181. Published 2022 Sep 16. doi:10.15585/mmwr.mm7137a3
4. Calabrò GE, Vitale F, Rizzo C, et al. Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA [The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg*. 2023;64(1 Suppl 1):E1-E160. Published 2023 Jun 29. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1
5. Orsi A, Domnich A, Mosca S, Ogliastro M, Sticchi L, Prato R, Fortunato F, Martinelli D, Tramuto F, Costantino C, Restivo V, Baldo V, Baldovin T, Begier E, Theilacker C, Montuori EA, Beavon R, Gessner B, Icardi G. Prevalence of Pneumococcal Serotypes in Community-Acquired Pneumonia among Older Adults in Italy: A Multicenter Cohort Study. *Microorganisms*. 2022 Dec 26;11(1):70. doi: 10.3390/microorganisms11010070. PMID: 36677362; PMCID: PMC9864441.
6. Simon MW, Bataille R, Caldwell NS, et al. Safety and immunogenicity of a multivalent pneumococcal conjugate vaccine given with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants: A phase 2 randomized trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2245727. doi:10.1080/21645515.2023.2245727
7. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged  $\geq 18$  Years. *Clin Infect Dis*. 2022;75(3):390-398. doi:10.1093/cid/ciab990
8. Pneumococcal Vaccination: Summary of Who and When to Vaccinate. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (Online) <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>

## 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 schedula adottata per l'immunizzazione con **vaccino coniugato quadrivalente ACWY** 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, MenC la schedula a 3 dosi a 2, 4 e 12 mesi 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 e contro meningococco B, viene suggerito che in una prima seduta vaccinale (10 mesi compiuti) 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 è 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 a partire dal 2015-2016.

**Una dose di vaccino è inoltre fortemente raccomandata nel dodicesimo anno di vita (11 anni compiuti)**, 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**.

Una recente analisi di HTA ha positivamente valutato l'opportunità di un'ulteriore dose nell'adolescenza se le condizioni epidemiologiche lo indicano.

In Italia sono disponibili tre **vaccini tetravalenti coniugati (ACWY)**, motivo per il quale questi vaccini hanno completamente sostituito per tutte le indicazioni il precedente tetravalente polisaccaridico. Di questi uno, coniugato con tossoide tetanico e formulato in una soluzione pronta all'uso, ha evidenziato una più elevata immunogenicità verso il polisaccaride C in particolare fra soggetti fragili e immunocompromessi, mostrandosi per la sua usabilità e spettro di copertura una opportunità per facilitare l'offerta sia della vaccinazione primaria che dei richiami.

**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 coniugato 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 coniugato.

Il Board raccomanda inoltre che la vaccinazione meningococcica con vaccino ACWY coniugato 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, Beebeejaun 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.
- 7) Boccalini S, Panatto D, Mennini FS, Marcellusi A, Bini C, Amicizia D, Lai PL, Micale RT, Frumento D, Azzari C, Ricci S, Bonito B, Di Pisa G, Iovine M, Lodi L, Giovannini M, Moscadelli A, Paoli S, Pennati BM, Pisano L, Bechini A, Bonanni P. [Health Technology Assessment (HTA) of the introduction of additional cohorts

for anti-meningococcal vaccination with quadrivalent conjugate vaccines in Italy]. J Prev Med Hyg. 2021 May 13;62(1 Suppl 1):E1-E128. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1s1.

8) Silvia Ricci, Chiara Azzari, Emanuele Amodio & Paolo Castiglia (2023) Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT): A review of the evidence and expert opinion, Expert Review of Vaccines, 22:1, 447-456, DOI: 10.1080/14760584.2023.2211162

## Meningococco B

A tutt'oggi per una migliore protezione nei confronti della malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B, abbiamo a disposizione due tipi vaccini:

- il vaccino 4cMenB, un vaccino a 4 componenti (3 proteine ricombinanti di membrana – fHbp, NHBA, NadA – e le vescicole di membrana OMV) autorizzato, a partire dall'età pari o superiore ai 2 mesi, con differenti schedule in rapporto all'età di inizio dello stesso ciclo vaccinale
  - Il vaccino a 2 componenti (due varianti fHbp) autorizzato con due schedule a 2 o a 3 dosi, a partire dall'età pari o superiore a 10 anni.
- Per la vaccinazione di routine di soggetti sani: due dosi, con intervallo di tempo tra le stesse  $\geq 6$  mesi; nel caso in cui la seconda dose venga somministrata  $< 6$  mesi dopo la prima dose, una terza dose deve essere somministrata  $\geq 4$  mesi dopo la seconda. Per i pazienti ad aumentato rischio di malattia da meningococco di sierogruppo B e in corso di epidemie: 3 dosi: 0, 1-2 e 6 mesi; se la terza dose viene somministrata  $< 4$  mesi dopo la seconda dose, una quarta dose deve essere somministrata  $\geq 4$  mesi dopo la terza dose.

Dal momento che non risultano essere disponibili dati inerenti alla intercambiabilità tra questi due tipi di vaccino è necessario completare il ciclo vaccinale con lo stesso prodotto; nel caso in cui si dovesse completare un ciclo vaccinale anti-meningococco B e non risultasse essere nota la tipologia di vaccino usato in precedenza, sarà necessario iniziare un nuovo programma vaccinale in rapporto all'età con il vaccino disponibile.

Preso atto delle varie schedule vaccinali antimeningococciche di tipo B, inserite nei calendari vaccinali di alcuni Paesi per la fascia di età inferiore all'anno di vita, il Board, considerati gli specifici dati epidemiologici della patologia invasiva da MenB sul territorio nazionale, associati alle evidenze di efficacia sul campo e sicurezza riportati con schedula del vaccino 4cMenB a tre dosi (2+1), raccomanda il seguente programma di immunizzazione:

### INIZIO DEL CICLO VACCINALE 2+1 A PARTIRE DAI 2 MESI COMPIUTI

- Esavalente + Pneumococco + Anti-rotavirus (prima dose di vaccino monovalente o pentavalente) a 2 mesi di vita compiuti (61° giorno di vita)
- **Meningococco B (prima dose)** + Anti-rotavirus (seconda dose di vaccino monovalente o pentavalente) dopo 30 giorni (91° giorno)

- Esavalente + Pneumococco + Anti-rotavirus (terza dose di vaccino pentavalente) dopo 30 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)
- **Meningococco B (seconda dose)** dopo 30 giorni, a 5 mesi compiuti (151° giorno)
- Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti (almeno 6 mesi dopo la seconda dose)
- Meningococco ACWY + MPRV sempre dopo il compimento dell'anno di vita
- **Meningococco B (terza dose)** entro i 15 mesi di età, dopo almeno sei mesi dalla seconda dose.

**N.B.:** in considerazione del fatto che nella fascia di età sotto l'anno di vita, i primi mesi di vita risultano essere a maggiore rischio di contrarre l'infezione meningococcica di tipo B, risulta di fondamentale importanza non posticipare l'inizio del programma di prevenzione vaccinale contro il Meningococco B oltre i tempi previsti dal suddetto schema di immunizzazione ma di anticiparli quanto più possibile. I vaccini esavalente, pneumococcico, meningococcico B e rotavirus sono, all'occorrenza, co-somministrabili

**Si raccomanda l'offerta gratuita del vaccino anti-meningococco di tipo B, 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, ai pazienti affetti dalle seguenti condizioni patologiche:

- Diabete mellito di tipo 1
- Emoglobinopatie quali talassemia e anemia falciforme
- Epatopatie croniche gravi
- Difetti del sistema immunitario congeniti o acquisiti (come ad esempio in caso di trapianto d'organo, terapia antineoplastica, terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi o terapia con biologici)
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Perdite di liquido cerebrospinale da traumi o intervento
- Soggetti conviventi con soggetti affetti dalle patologie sopraelencate
- (\*) asplenia funzionale o anatomica
- (\*) difetti congeniti del complemento (C3, C5-9, properdina, Fattore D, e Fattore H) o acquisiti a causa dell'uso di farmaci anti-complemento
- (\*) infezione da HIV

Dosaggio meningococco B – numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età. Per le ultime condizioni di rischio sopraelencate con (\*), sono indicate 3 dosi di MenB con l'ultima ad almeno 6 mesi di distanza dalle prime due.

Per i candidati alla splenectomia, il vaccino va somministrato almeno 15 giorni prima dell'intervento

**In considerazione del calo del titolo anticorpale, da uno a due anni, dopo ciclo primario<sup>1</sup> si ritiene opportuno raccomandare una dose di richiamo (ogni 5 anni con vaccino ACWY; ed anche se off-label: ogni 2-3 anni con vaccino MenB) per i pazienti a rischio.**

Si ritiene inoltre importante che il vaccino anti-meningococco B venga offerto in regime di co-pagamento anche ai bambini non inseriti nelle coorti per le quali la stessa vaccinazione è stata offerta gratuitamente.

Dal momento che nel nostro Paese la proporzione di casi di malattia invasiva da meningococco di tipo B risulta essere elevata fino alla fascia 15-24 anni (56% nel 2018, 52% nel 2019, 87,5% nel 2020 e, togliendo i due anni di scarsa circolazione in periodo pandemico, 84,8% nel 2023), in considerazione della rilevanza dei dati di morbosità e mortalità, e in aggiunta anche al beneficio economico e sociale associato ai minori costi necessari per la cura della malattia e per la gestione delle sequele a medio e lungo termine, **si raccomanda l'estensione dell'offerta vaccinale attiva e gratuita, in età adolescenziale, così come già fatto in alcune Regioni, a tutta Italia.** Il Board raccomanda peraltro alle Regioni, una volta introdotta la vaccinazione in età adolescenziale, di mettere in atto tutti gli strumenti di **sorveglianza per una sua puntuale valutazione.**

**Si raccomanda anche l'effettuazione della rivaccinazione/richiamo in età adolescenziale per coloro che abbiano già ricevuto un ciclo vaccinale nell'infanzia.**

Uno studio su un numero limitato di vaccinati nell'infanzia con ultima dose entro 12 mesi di età, o con ultima dose a 3 anni di età utilizzando vaccino a 4 componenti, ha indagato l'effetto di una dose booster dello stesso vaccino. Nei soggetti con ultima dose entro i 12 mesi, non si è evidenziato un chiaro meccanismo di memoria immunologica, mentre tale effetto è risultato più elevato nei vaccinati che avevano ricevuto l'ultima dose a 3 anni.

E' possibile la somministrazione come richiamo, anche sulla base di quanto riportato in scheda tecnica, di una sola dose di vaccino a 4 componenti in bambini vaccinati con ultima dose ricevuta tra i 2 e i 10 anni (oppure la somministrazione di due dosi).

Per confermare questa scelta in modo definitivo, sarà opportuno monitorare la cinetica anticorpale battericida a distanza di tempo da una sola o da due dosi booster con vaccino a 4 componenti.

**Pertanto, per gli adolescenti che sono stati vaccinati nell'ambito del programma di vaccinazione universale attiva e gratuita del primo anno di vita, con ultima dose somministrata entro i 24 mesi, la raccomandazione è quella di effettuare un nuovo ciclo di due dosi, o con il vaccino a 4 componenti, o con il vaccino a 2 componenti.**

**Un adolescente che abbia già ricevuto un ciclo di vaccino a 4 componenti con ultima dose ricevuta tra i 2 e i 10 anni, potrà effettuare solo 1 dose (o 2 dosi, in base alle scelte regionali) di vaccino a 4 componenti, o ricevere due dosi di vaccino a 2 componenti.**

## Bibliografia essenziale

1. Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU, Jones TR, Harris SL, Maansson R, Munson S, O'Neill RE, York LJ, Perez JL. 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. *Vaccine*. 2019 Mar 14;37(12):1710-1719. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.073. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30770221.
2. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Muñoz A, Toneatto D, Graña G, Wang H, Dull PM. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Nov;9(11):2304-10. doi: 10.4161/hv.25505. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23811804; PMCID: PMC3981837.
3. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, Indolfi G, Giovannini M, Napoletano G, Russo F, Baldovin T, Cocchio S, Ricci S, Baldo V. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines (Basel)*. 2020 Aug 22;8(3):469. doi: 10.3390/vaccines8030469. PMID: 32842669; PMCID: PMC7563708.
4. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 1;73(1):e233-e237. doi: 10.1093/cid/ciaa1636. PMID: 33587122.
5. Boccalini S, Zanella B, Landa P, Amicizia D, Bechini A, Innocenti M, Iovine M, Lecini E, Marchini F, Paolini D, Sartor G, Zangrillo F, Lai PL, Bonanni P, Panatto D. Why the Anti-Meningococcal B Vaccination during Adolescence Should Be Implemented in Italy: An Overview of Available Evidence. *Microorganisms*. 2020 Oct 29;8(11):1681. doi: 10.3390/microorganisms8111681. PMID: 33138142; PMCID: PMC7692044.
6. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive. Dati 2021-2023. Disponibile al sito: <https://www.epicentro.iss.it/meningite/pdf/RIS%202-2024.pdf>
7. Rollier CS, Dold C, Blackwell L, Linder A, Silva-Reyes L, Clutterbuck E et al Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation. *Vaccine* 2022 Jul 30;40(32):4453-4463

## Influenza stagionale

La pandemia COVID-19 e le conseguenti misure di contenimento/mitigazione hanno ridotto drasticamente a livello globale la circolazione dei virus influenzali nelle stagioni influenzali 2020/2021 e 2021/2022. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta che, nel complesso, la percentuale di positività ai test per virus influenzali, nel periodo compreso tra settembre 2021 e gennaio 2022, è stata inferiore al 3%. Prima della pandemia COVID-19 (2017-2020), la percentuale media di positività, durante periodi di segnalazione simili, era invece del 17%. L'OMS ha pubblicato inoltre una "Review of global influenza circulation, late 2019 to 2020, and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation", che

riassume gli aspetti cronologici, epidemiologici e virologici delle stagioni influenzali tra la fine del 2019 e la fine del 2020, nelle regioni temperate degli emisferi settentrionale e meridionale e nelle regioni tropicali ed equatoriali.

Negli inverni 2022/23 e 2023/24, la circolazione dei virus influenzali è stata, come prevedibile, invece ampia ed ha determinato due stagioni ad attività particolarmente intensa, anche come conseguenza della situazione di 'debito immunologico' determinata dalla scarsa circolazione virale degli anni precedenti.

**Tutto questo sottolinea l'importanza di una forte promozione della vaccinazione influenzale stagionale, anche al di fuori dei gruppi a rischio per età, patologia e professione.**

**La vaccinazione è la forma più efficace di prevenzione dell'influenza.** L'OMS e il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-25 riportano, tra gli obiettivi di copertura per la vaccinazione antinfluenzale il 75% come obiettivo minimo perseguibile e il 95% come obiettivo ottimale negli ultrasessantacinquenni (ormai nei soggetti  $\geq 60$  anni in Italia) e nei gruppi a rischio.

Pertanto, gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza da sempre sono stati:

- riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte
- riduzione del rischio di trasmissione a soggetti ad alto rischio di complicanze o ospedalizzazione
- riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità

**Purtroppo però 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.**

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. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, ogni anno nel mondo l'influenza stagionale causa da 3 a 5 milioni di casi severi e da 290.000 a 650.000 morti dovuti a patologie respiratorie. Il dato sottostima il reale numero di decessi legati all'influenza in quanto non tiene conto di altre patologie, come quelle cardiovascolari, che possono essere conseguenti all'infezione da virus influenzali. Secondo l'Istituto Superiore

di Sanità (6), l'incidenza dell'influenza in Italia, pur variando da stagione a stagione, si attesta mediamente intorno al 9% della popolazione generale (range 4-15%): la fascia d'età più colpita è quella pediatrica (0-14 anni) con un'incidenza media del 26% (range 12-40%).

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 i più anziani, e invece senza problemi o addirittura banale per i più giovani.

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 raggiunga la fascia di età pediatrica (6 mesi – 6 anni come obiettivo minimo) come ulteriore target in cui si possano ottenere elevate coperture.** Senza rinunciare alla prospettiva che, in un futuro prossimo, sia possibile allargare l'offerta anche al resto della popolazione pediatrica, viste le segnalazioni di casi gravi anche tra i più giovani.

**I vaccini antinfluenzali sono indicati per tutti i soggetti a partire dai 6 mesi di età che non hanno controindicazioni al vaccino inattivato standard. Si ricorda che il vaccino ottenuto su colture cellulari e il vaccino vivo attenuato somministrato per via nasale sono autorizzati dall'età di 2 anni compiuti.**

La Circolare del Ministero della Salute *'Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025'* identifica le seguenti categorie prioritarie per rischio legato ad età o patologia:

Persone di età pari o superiore a 60 anni<sup>10</sup>

- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza e nel periodo "postpartum"

- Persone dai 7 anni ai 60 anni di età affette da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:

a) malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO);

b) malattie dell'apparato cardio-circolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;

c) diabete mellito e altre malattie metaboliche (inclusi gli obesi con indice di massa corporea BMI >30);

d) insufficienza renale/surrenale cronica;

e) malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;

f) tumori e in corso di trattamento chemioterapico;

g) malattie congenite o acquisite che comportino carente produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;

h) malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;

i) patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;

j) patologie associate a un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari);

k) epatopatie croniche.

- Bambini sani nella fascia di età 6 mesi - 6 anni compresi
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale
- Persone di qualunque età ricoverate presso strutture per lungodegenti
- Familiari e contatti (adulti e bambini) di persone ad alto rischio di complicanze (indipendentemente dal fatto che la persona a rischio sia stata o meno vaccinata)

Al di là di quelle sopra elencate, ci sono poi delle categorie per le quali la vaccinazione antinfluenzale stagionale è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente: soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori, personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani e donatori di sangue.

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. Infine, l'influenza è particolarmente grave e frequentemente complicata se contratta nei primi 6 mesi di vita, quando l'infante non può essere ancora vaccinato.

**I vaccini influenzali inattivati devono essere quindi fortemente promossi e impiegati in tutte le fasi della gravidanza.**

**Pertanto, il Board del Calendario per la Vita, ma anche la Circolare Ministeriale “Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025” e la Circolare Ministeriale del 2018' Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza' raccomandano che la vaccinazione contro l'influenza sia sempre più proposta ed effettuata durante la gravidanza, a prescindere dalla fase di gestazione in cui si trovi la donna nella stagione autunnale.**

Nelle Circolari Ministeriali annuali, a tutti gli operatori Sanitari è fortemente raccomandata la vaccinazione influenzale. I dati di copertura continuano comunque ad essere assai deludenti. **E' invece cruciale sottolineare quanto sia importante che tale categoria si debba vaccinare: per evitare di contagiare i propri pazienti, per evitare di ammalarsi, e per dare testimonianza sul valore dell'immunizzazione.** A tale riguardo, alcune Regioni hanno reso tale vaccinazione (e altre) obbligatorie per gli operatori sanitari, sottolineando, con questo gesto, l'importanza della pratica vaccinale anti-influenzale.

Una crescente quantità di studi di efficacia sul campo e trial clinici a livello internazionale, corroborati anche da studi di HTA, sia negli anziani, sia nei bambini, pubblicati negli scorsi anni in Italia, indicano l'importanza di un cambio radicale di atteggiamento per quanto riguarda la scelta dei vaccini anti-influenzali, 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, aveva indicato un uso preferenziale dei vaccini influenzali quadrivalenti inattivati 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: 1. la creazione di elenchi regionali sulla base dei codici di esenzione per patologia per agevolare l'individuazione della popolazione da sottoporre a chiamata attiva; 2. la promozione della vaccinazione in ospedale, attraverso il coinvolgimento dei medici specialisti; 3. l'abbassamento dell'età di raccomandazione per la vaccinazione annuale. 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 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%.

Dal marzo 2020 non circola più il virus B/Yamagata, ed EMA ha raccomandato alle aziende di escludere questa componente vaccinale perché non rappresenta più un rischio per la salute pubblica (attivandosi per sostituire i vaccini quadrivalenti inattivati con quelli trivalenti entro la stagione 2025/26), e di rendere disponibile il vaccino vivo trivalente dalla stagione in corso.

Dal momento che non tutti i vaccini autorizzati dall'AIFA per l'uso sono necessariamente disponibili sul mercato, la Circolare Ministeriale elenca inoltre le diverse tipologie di vaccini disponibili in Italia che nell'ultima stagione sono state: inattivato 'standard' (VII), inattivato quadrivalente su colture cellulari (QIVcc), inattivato quadrivalente adiuvato (QIVa), vivo attenuato trivalente (LAIV), ad alto dosaggio quadrivalente (QIVhd). Per la fascia d'età 6 mesi - 6 anni l'OMS raccomanda l'uso di formulazioni specifiche di vaccini antinfluenzali mirati. Il vaccino quadrivalente prodotto su colture cellulari ha caratteristiche simili al vaccino quadrivalente coltivato su uova embrionate di pollo, ed è indicato per i soggetti con condizioni di rischio a partire dai 2 anni di età e negli ultrasessantacinquenni. I vaccini QIVa e QIVhd sono specificatamente indicati negli ultra 65enni. Il vivo attenuato, vaccino spray, è indicato dai 2 ai 18 anni.

Una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età, con esclusione dell'età infantile. Infatti, per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due dosi di vaccino antinfluenzale stagionale, da somministrare a distanza di almeno quattro settimane.

Il Board del Calendario per la Vita, in conclusione, al fine di raggiungere gli obiettivi di CV indicati nella Circolare, afferma che è indispensabile agire sulle strategie da mettere in campo e, condividendo le indicazioni suggerite dalla Circolare ribadisce che è fondamentale:

- un maggior coinvolgimento degli MMG, dei pediatri di famiglia e degli specialisti coinvolti, in particolare quelli a stretto contatto con le popolazioni target e attivi sulla gestione dei pazienti affetti da malattie croniche, per sensibilizzare sui benefici derivanti dalla vaccinazione antinfluenzale. Inoltre è necessario un maggior coinvolgimento di ginecologi, ostetriche e pediatri, al fine di migliorare la prevenzione influenzale in gravidanza e nell'età evolutiva, oggi ampiamente sottovalutata. Sensibilizzare le Associazioni dei malati, le Associazioni dei cittadini e le associazioni per gli anziani sull'importanza della vaccinazione antinfluenzale nei pazienti a rischio anche, per incrementare la compliance vaccinale.
- Promuovere fortemente la vaccinazione antinfluenzale di tutti gli operatori sanitari
- Una efficace comunicazione rivolta alla popolazione sulla campagna vaccinale antinfluenzale che dovrebbe essere contestualmente declinata a livello regionale e locale.
- Un monitoraggio della campagna vaccinale in tempo reale
- Un ampliamento dei setting adibiti alla somministrazione dei vaccini.

In merito alla già richiamata necessità di appropriatezza di utilizzo dei vaccini anti-influenzali, sulla base dei dati di letteratura e delle raccomandazioni internazionali delle agenzie di sanità pubblica, **il Board del Calendario Vaccinale per la Vita ritiene ottimale il seguente utilizzo dei diversi prodotti:**

#### **Popolazione pediatrica e adolescente sana:**

- ***Popolazione da 6 mesi a 2 anni:*** vaccino inattivato iniettivo quadrivalente coltivato su uova (QIVe)
- ***Popolazione da 2 a 6 anni coinvolta nell'offerta attiva e gratuita annuale:*** raccomandazione preferenziale per l'utilizzo del vaccino trivalente vivo attenuato spray, utilizzo alternativo di vaccino quadrivalente inattivato ottenuto su colture cellulari (QIVc) o vaccino quadrivalente inattivato coltivato su uova (QIVe).
- ***Popolazione da 6 anni a 18 anni:*** vaccino vivo attenuato spray, possibile utilizzo del vaccino quadrivalente inattivato ottenuto su colture cellulari (QIVc) o vaccino quadrivalente inattivato coltivato su uova (QIVe).

### **Popolazione adulta da 18 a 60 anni:**

raccomandazione preferenziale per vaccino inattivato quadrivalente su coltura cellulare (QIVc), possibile utilizzo alternativo di vaccino inattivato quadrivalente coltivato su uova (QIVe). Tra i 50 e i 60 anni, possibile utilizzo di vaccino quadrivalente adiuvato (QIVa) per pazienti affetti da patologie croniche con compromissione del sistema immunitario.

### **Popolazione di età ≥60 anni:**

utilizzo **esclusivo** di vaccino quadrivalente adiuvato (QIVa), o quadrivalente ad alto dosaggio (QIVHD).

Il vaccino quadrivalente inattivato ottenuto su colture cellulari (QIVc) e il vaccino quadrivalente inattivato coltivato su uova (QIVe) potranno essere utilizzati in questa fascia di età solo in caso di permanente carenza di fornitura dei vaccini 'potenziati'.

**NOTA IMPORTANTE:** dal momento che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha raccomandato per la stagione 2024/25 l'utilizzo di vaccini trivalenti (senza ceppi B Yamagata), o la continuazione dell'utilizzo dei vaccini quadrivalenti, nella prossima stagione potrebbe accadere che alcuni dei vaccini qui indicati come quadrivalenti siano prodotti come trivalenti, senza che ciò modifichi le raccomandazioni presenti in questo documento

## **Bibliografia essenziale**

1. Review of global influenza circulation, late 2019 to 2020, and the impact of the COVID-19 pandemic on influenza circulation <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9625-241-264>
2. Rapporto Epidemiologico InluNet: [https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet\\_2021\\_16.pdf](https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/epidemiologica/Influnet_2021_16.pdf)
3. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>
4. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-9625-241-264>
5. World Health Organization. Influenza. Burden of disease. Disponibile a: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/burden-of-disease>. Ultimo accesso: 29 novembre 2021.
6. Istituto Superiore di Sanità. Influenza. Aspetti epidemiologici. Disponibile a: <https://www.epicentro.iss.it/influenza/epidemiologia-italia>. Ultimo accesso: 29 novembre 2021
7. Circolare Ministeriale "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023"
8. Rapporto Osservatorio Gimbe 3/21. La vaccinazione antinfluenzale in Italia. Novembre 2021

9. 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
10. 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, Checucci 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza – Errata Corrigere. Nota n. 34074 del 21-11-2018
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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](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)

## Virus del Papilloma Umano (HPV)

Sulla base del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025, 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. La vaccinazione delle ragazze adolescenti è l'intervento più efficace a lungo termine per ridurre il rischio di sviluppare il carcinoma del collo dell'utero. Esistono forti evidenze che elevate coperture vaccinali contro HPV garantiscano la protezione anche degli individui non vaccinati attraverso l'immunità di gregge.

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 "Pur essendo una malattia prevenibile mediante la vaccinazione e trattabile, soprattutto se diagnosticata precocemente, il cancro della cervice uterina rappresenta tutt'oggi il quinto tumore più diffuso a livello mondiale. E' necessario rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate. Altre evidenze mostrano infine come il vaccino possa ridurre il rischio di recidive in soggetti già affetti da lesioni HPV-correlate, incluse lesioni ad alta frequenza di recidiva come i condilomi ano-genitali." "L'infezione da HPV è associata allo sviluppo di numerosi altri tumori del distretto uro-genitale (vulva vagina, pene, ano) e testa-collo (orofaringe), nonché di lesioni benigne ma dal notevole impatto sulla qualità della vita, come i condilomi ano-genitali. Diversi tumori del tratto anogenitale e del tratto aero-digestivo superiore negli uomini, e le loro lesioni precursori, sono ora noti per essere causati da infezione HPV a trasmissione sessuale"

**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 2023-2025 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 schedula 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 2023-2025 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 siano 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*, ecc.) **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, anche le donne già infettate da un tipo di HPV beneficiano della protezione nei confronti dei tipi di HPV vaccinali 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.

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 2019, **alle donne già trattate per lesioni pre-cancerose. La vaccinazione HPV è raccomandata dal PNPV 2023-2025 alle donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+ o di grado superiore. La vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di tre anni dal trattamento stesso.**

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 pre-cancerose 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. Un ulteriore aspetto positivo attribuibile alla vaccinazione nelle donne già trattate chirurgicamente per lesioni pre-cancerose HPV-correlate è legato a tre fattori: la protezione individuale da tipi vaccinali non prevalenti; la protezione dall'auto-inoculazione e da infezione di zone limitrofe dove maggiormente si formano lesioni di alto grado; la protezione del partner grazie alla riduzione del rischio di trasmissione sessuale.

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

Ad aprile 2023 il Gruppo consultivo strategico di esperti sull'immunizzazione (SAGE) dell'OMS ha valutato le prove emerse negli ultimi anni secondo cui i programmi a dose singola forniscono un'efficacia paragonabile ai regimi a due o tre dosi. Il SAGE ha concluso che una singola dose di vaccino fornisce una solida protezione contro l'HPV, paragonabile alla schedula a 2 dosi. Questo potrebbe rappresentare un punto di svolta per la prevenzione della malattia permettendo di immunizzare un numero sempre crescente di soggetti.

Il SAGE raccomanda di aggiornare gli schemi per la vaccinazione anti-HPV come segue:

- programma a una o due dosi per l'obiettivo primario delle ragazze di età compresa tra 9 e 14 anni
- programma a una o due dosi per le giovani donne di età compresa tra 15 e 20 anni
- due dosi con un intervallo di 6 mesi per le donne di età superiore a 21 anni.

Il SAGE sottolinea che gli individui immunocompromessi, compresi quelli con HIV, dovrebbero ricevere tre dosi se fattibile e, in caso contrario, almeno due dosi. In quanto esistono prove limitate riguardo all'efficacia di una singola dose in questo gruppo.

Nel Regno Unito, il Comitato Congiunto per la Vaccinazione e Immunizzazione (JCVI) ha ritenuto che un programma di vaccino anti-HPV con una dose abbia dimostrato di essere altrettanto efficace di 2 dosi nel fornire protezione dall'infezione da HPV e dall'1 settembre 2023, il programma di vaccinazione anti-HPV è stato modificato prevedendo la somministrazione di una dose per gli adolescenti e per gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM) di età inferiore a 25 anni. Analoghe considerazioni sono state fatte in Australia (*Australian Government, Department of Health and Aged Care*).

Tenuto conto della necessità di rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV-correlate richiamata anche dal PNPV 2023-2025, e il persistere di coperture fortemente diversificate tra Regioni e non ottimale rispetto al target del PNPV, **il Board del Calendario per la Vita ritiene che sia opportuno mantenere al momento un atteggiamento prudente** per quanto riguarda eventuali modifiche alla schedula vaccinale **nelle coorti primarie** (ragazze e ragazzi di età adolescenziale) e **raccomanda pertanto la somministrazione di due dosi** del vaccino 9-valente per via intramuscolare **a distanza di 6-12 mesi** (range: 5 -13 mesi) **per tutti i soggetti dai 9 anni di età in poi** (se la seconda dose è somministrata prima dei 5 mesi dalla prima, deve essere somministrata una terza dose). Si rammenta che, in ogni caso, la attuale scheda tecnica del vaccino HPV a 9 valenze prevede 3 dosi sopra i 15 anni di età. **Rimangono raccomandate 3 dosi (0, 2, 6-12 mesi) nelle situazioni di alterata funzionalità del sistema immunitario e nei soggetti anti-HIV+.**

Si ricorda che comunque non esiste la necessità di ricominciare da capo il ciclo vaccinale nel caso gli intervalli previsti tra le dosi non siano stati rispettati.

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. Pertanto, salvo esplicite contro-indicazioni riportate nelle schede tecniche dei diversi vaccini, il vaccino anti-**HPV 9-valente può 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 15 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 vaccino-vigilanza 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, considerato l'alto impatto che le infezioni da HPV possono avere nei soggetti con immunodeficienza, sono in corso specifici studi sui 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. Human papillomaviruses. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2007;90:1–636.
- 9) Ghelardi A, et al. Surgical Treatment of Vulvar HSIL: Adjuvant HPV Vaccine Reduces Recurrent Disease. *Vaccines* 2021, 9, 83.
- 10) Ghelardi A, et al. Condylomatosis recurrence after surgical treatment: HPV quadrivalent vaccination could reduce clinical relapse? Oral Presentation. 30th International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop (HPV 2015), Lisbona.
- 11) Jade Pattyn. VACCINE INDUCED HPV SPECIFIC ANTIBODIES IN CERVICO VAGINAL SECRETIONS. Meeting HPV Prevention and Control Board 14 November 2019. SESSION 2 HPV VACCINE DYNAMICS AT THE MUCOSAL LEVEL.
- 12) Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Front Immunol.* 2023; 14:1112513.
- 13) WHO: Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations. *WER* 2022; 24: 261-76
- 14) Independent report. **JCVI interim advice on a one-dose schedule for the routine HPV immunisation programme.** Published 10 February 2022: Disponibile su: <https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-interim-advice/jcvi-interim-advice-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme>
- 15) Australian Immunization Handbook. Human papillomavirus (HPV). Disponibile su: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/human-papillomavirus-hpv#recommendation>
- 16) WHO: Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *WER* 2022; 97: 645-672.

## Rotavirus

L'epidemiologia e l'incidenza della malattia da rotavirus è cambiata radicalmente in seguito all'introduzione dei vaccini.<sup>2</sup>

Numerose evidenze scientifiche stanno dimostrando che le infezioni da Rotavirus pur rappresentando la causa più comune di gastroenterite pediatrica, in particolare: neonati e bambini sotto i cinque anni di età, risultano anche essere fattori scatenanti per altre patologie quali: diabete mellito<sup>3</sup>, celiachia<sup>4</sup>, così come complicanze del SNC (es convulsioni ed encefalopatia)<sup>5</sup>.

Per la prevenzione del contagio da Rotavirus, oltre alle ben note norme igieniche (lavaggio delle mani, pulizia delle superfici con acqua e sapone seguita dalla disinfezione, etc), così come la promozione dell'allattamento al seno, risultano essere disponibili **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)**;

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**; **infatti, i vaccini esavalente, pneumococcico, meningococcico B e rotavirus sono, all'occorrenza, co-somministrabili**.

2) è preferibile che le tre dosi siano somministrate prima delle 20-22 settimane e **non oltre gli 8 mesi di età**.

È bene precisare che, nel pieno rispetto di quanto riportato nelle schede tecniche dei singoli prodotti, le evidenze scientifiche insieme alle raccomandazioni internazionali, indicano, per entrambi i vaccini anti-rotavirus, anche la possibilità di iniziare il ciclo vaccinale con la somministrazione della prima dose al massimo entro le 14 settimane e sei giorni, mentre per il completamento dello stesso è possibile somministrare l'ultima dose entro e non oltre l'ottavo mese di vita.<sup>6</sup>

I vaccini anti-rotavirus possono essere co-somministrati con tutti i vaccini previsti nei primi otto mesi di vita; anche se il ciclo vaccinale dovrebbe essere completato preferibilmente con lo stesso prodotto, nel caso in cui esso non risultasse essere disponibile, è possibile continuare o completare lo stesso ciclo vaccinale (tre dosi in totale) con il prodotto disponibile.

I neonati pretermine, clinicamente stabili, possono essere vaccinati regolarmente a partire dalla 6 settimane di vita; inoltre, anche se non risultano essere documentate trasmissioni nosocomiali, è raccomandabile iniziare lo specifico ciclo vaccinale in corso di degenza ospedaliera o al massimo al momento della dimissione.

L'inizio precoce della somministrazione del vaccino anti-rotavirus migliora l'efficacia e la stessa sicurezza; anche se entrambi i vaccini risultano essere associati ad un lieve aumento del rischio di invaginazione nei primi 7 giorni dopo la vaccinazione, il timore per questa complicanza è tra i motivi del mancato raggiungimento della copertura vaccinale indicata dal PNPV vigente.

Dati di sorveglianza post-marketing indicano che, sebbene **il rischio di invaginazione** sia leggermente aumentato nei primi 7 giorni successivi alla somministrazione del vaccino, **a lungo termine tale rischio risulta essere nettamente inferiore nel gruppo dei vaccinati**; così come riportato anche da uno studio osservazionale negli USA, che ha evidenziato come **nei bambini vaccinati di età inferiore ai 2 anni, il rischio di invaginazione intestinale risultasse essere inferiore del 21% rispetto ai bambini non vaccinati**.

Nel nostro Paese, dal Rapporto AIFA sulla sorveglianza sulle ADR vaccinali, si evince che nel 2021 risultano essere stati segnalati solo tre gravi casi correlabili a invaginazione intestinale postvaccinica, corrispondenti a un tasso di 0,4 ogni 100.000 dosi; allo stesso tempo, come sottolineato anche dall'ultimo position paper dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>7</sup>, i vaccini contro il rotavirus risultano essere considerati in ogni caso: "sicuri e ben tollerati".

La segnalazione di un incremento delle invaginazioni intestinali (1-6 su 100.000 dosi<sup>8</sup>) deve essere comunque parte del corretto counselling vaccinale con i genitori, i quali non solo devono essere opportunamente informati circa i primi segni e sintomi di invaginazione tali da richiedere una tempestiva assistenza, ma soprattutto acquisire la consapevolezza che il vaccino complessivamente non aumenta il rischio di invaginazione e che in ogni caso la stessa vaccinazione nei primi mesi di vita può prevenire i casi di invaginazione "naturale" causati dall'infezione da virus selvaggio.

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.

## **Bibliografia essenziale**

---

1. Glass RI, Tate JE, Jiang B, Parashar U. The Rotavirus Vaccine Story: From Discovery to the Eventual Control of Rotavirus Disease. J Infect Dis. 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2): S331-S342.
2. Perrett KP, Jachno K, Nolan TM, Harrison LC. Association of rotavirus vaccination with the incidence of type 1 diabetes in children. JAMA Pediatrics, 2019
3. Gómez-Rial J, Sánchez-Batán S, Rivero-Calle I, Pardo-Seco J, Martínón-Martínez JM, Salas A, Martínón-Torres F. Rotavirus infection beyond the gut. Infect Drug Resist. 2018 Dec 24; 12:55-64
4. Lee KY. Rotavirus infection-associated central nervous system complications: clinicoradiological features and potential mechanisms. Clin Exp Pediatr. 2022 Oct;65(10):483-493.
5. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32ND EDITION) By: Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics
6. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. Weekly Epidemiological Record, 96 (28): 301 – 219  
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1357146/retrieve>
7. Rha B et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. Expert Rev Vaccines. 2014;13(11):1339–48.
8. Bonanni P, Signorelli C. Anti-rotavirus e invaginazione intestinale: nessuna evidenza per sospendere la vaccinazione universale. Ig. Sanità Pubbl. 2015; 71: 549-557.
9. 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.

## Epatite A

Come per altre malattie infettive, il periodo pandemico COVID-19 ha determinato un calo dei casi segnalati di epatite A, in concomitanza con le misure preventive e le restrizioni agli spostamenti.

Tuttavia, anche in seguito ai focolai segnalati in era pre-COVID, legati al consumo di frutti di bosco surgelati, e a casi di soggetti non immuni, adulti e bambini di rientro da aree endemiche, **le raccomandazioni per la vaccinazione antiepatite A restano le medesime:**

### A tutte le età:

- **Viaggiatori per cause lavorative o turistiche in zone endemiche (Africa, Centro e Sud America, Asia - escluso il Giappone, Europa orientale)**
- **Soggetti a rischio per patologie correlate (malattia epatica cronica, soggetti trattati con derivati del sangue o concentrati di fattori della coagulazione)**
- **conviventi o contatti di casi itterici**
- **residenti in zone endemiche storicamente ad alto rischio (Puglia)**

### **In età adulta:**

- **Comportamenti sessuali a rischio (omosessuali maschi)**
- **Tossicodipendenti**
- **Lavoratori in ambienti a rischio (laboratori medici e/o veterinari a contatto con materiale o animali potenzialmente infetti)**

Nel caso della Puglia, la strategia preventiva a due coorti si è dimostrata molto efficace (anche in associazione all' antiepatite B) nell'abbattere l'incidenza della patologia.

**Per il viaggiatore, si raccomanda una dose di vaccino antiepatite A almeno 3-4 settimane prima della partenza per una zona endemica, seguita dalla seconda dose a distanza di 6/12 mesi; è fortemente raccomandata la gratuità nell'età pediatrica 0-14 anni sia per i viaggi che per i residenti nelle zone storicamente a rischio.**

E' confermata l'importanza della vaccinazione dei contatti con soggetti affetti da epatite A entro 10-15 giorni dalla manifestazione di un caso indice, per limitare il focolaio epidemico e prevenire con elevata probabilità l'infezione secondaria del contatto.

Una dose di vaccino combinato epatite A + epatite B è opportuna se la meta del viaggio è una zona endemica anche per la seconda patologia: in quel caso la schedula vaccinale sarà simile a quella per epatite B, cioè tre dosi a 0, 1 e 6 mesi.

### **Bibliografia essenziale**

- 1) Hepatitis A – Annual Epidemiological Report for 2021 – Surveillance report ECDC
- 2) Severi E, Verhoef L., Thornton L. et al. "Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries 2013 to 2014" Euro Surveill. 2015 ;20 (29):21992
- 3) Gassowski M., Michaelis K., Wenzel JJ et al. "Two concurrent outbreaks of hepatitis A highlight the risk of infection for non-immune travellers to Morocco. January to June 2018" Euro Surveill. 2018; 23(27); 1800329
- 4) Ndumbi P., Freidl GS., Williams CJ et al " Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017" Euro Surveill. 2018; 23(33)1700641
- 5) Tosti ME, Longhi S., de Waure C. et al Assessment of timeliness, representativeness and quality of data reported to Italy's national integrated surveillance system for acute viral hepatitis (SEIEVA) – Public Health 2015; 129(5):561-8
- 6) Tosti ME, Mele A. , Ferrigno L, Romanò L., Alfonsi V., D'Angelo F. e Crateri S. "L'epatite A in Italia negli ultimi cinque anni : dati della sorveglianza SEIEVA 2015-2019" Not.ISS 2021; 34(6); 8-12

## Herpes zoster

L'Herpes zoster (HZ) 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 6,42 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 HZ, 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 HZ. 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 correla con il fatto che 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 (ed in alcuni casi ha portato i pazienti affetti al suicidio).

L'Herpes Zoster è una malattia debilitante. La presenza di alcune patologie può aumentare il rischio di patologia da HZ o aggravarne il quadro sintomatologico. Esistono evidenze scientifiche a supporto dell'impatto dell'HZ, particolarmente nelle forme severe, sulle malattie croniche e sulle co-morbidità in termini di nuovi casi, peggioramento del decorso, ricoveri e aumento dell'uso di farmaci. Recentemente è anche stata studiata l'associazione tra eventi cerebrovascolari ed HZ probabilmente innescati dalla replicazione del virus varicella-zoster a livello delle pareti arteriose cerebrali.

**Il razionale e le motivazioni per la prevenzione derivano pertanto dall'impatto epidemiologico rilevante, dalle complicanze frequenti e debilitanti (specie PHN), dall'impatto negativo sulla qualità della vita delle persone affette, dalla possibilità sub-ottimale di trattamento delle complicanze e dai costi per la gestione diagnostica e clinico-terapeutica del paziente con Herpes Zoster acuto, delle ospedalizzazioni, complicanze e costi sociali HZ-correlati.**

**Oltre alla fascia d'età anziana, la vaccinazione va quindi offerta in presenza di co-morbidità (ad esempio, diabete mellito, patologia cardiovascolare, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ecc.) ed a soggetti destinati a terapia immunosoppressiva.**

Nel tempo, sono stato sviluppati due vaccini: vaccino vivo ed attenuato, e vaccino ricombinante adiuvato.

**Il vaccino vivo ed attenuato ad alto contenuto antigenico** (contenente lo stesso ceppo virale incluso in uno dei due vaccini monovalenti varicella, ma con dosaggio 14 volte superiore) è somministrato in dose singola a partire dai 50 anni di età ed è in grado di ridurre di circa il 65% i casi di PHN, e circa il 50% di tutti i casi clinici di HZ. L'efficacia verso HZ decresce con l'età, passando dal 70% nei cinquantenni al 41% nei settantenni. Questo

vaccino può essere co-somministrato con il vaccino influenzale inattivato (e con quello pneumococcico polisaccaridico 23-valente, PPSV23) e non deve essere utilizzato nei soggetti gravemente immunocompromessi. Gli studi condotti nel Regno Unito nel periodo di osservazione di 3 anni hanno rilevato una *effectiveness* pari a **62% verso herpes zoster** (sia nella coorte di routine, sia nelle coorti *catch-up*) e **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 Herpes zoster e di 3.300 casi di PHN** nei primi 3 anni del programma. Altri studi hanno evidenziato un decadimento dell'*effectiveness* verso HZ con l'aumentare del tempo medio dalla vaccinazione.

**Il vaccino vivo attenuato è stato da tempo ritirato dal mercato USA, e sta per diventare indisponibile anche sul mercato italiano.**

**Il vaccino ricombinante adiuvato** esprime come antigene la glicoproteina E del virus VZV. Prodotto con tecniche di DNA ricombinante, contiene un sistema adiuvante (AS01B) composto da liposoma, da monofosforil-lipide A (componente della parete batterica di una salmonella) e da una saponina estratta dalla corteccia di *Quillaja saponaria*.

E' indicato a partire da 50 anni d'età, e negli individui ad aumentato rischio di HZ a partire da 18 anni d'età. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a distanza di 2 mesi l'una dall'altra. In caso di necessità, tale periodo può essere aumentato fino a 6 mesi, oppure, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale. L'efficacia del vaccino ricombinante adiuvato è intorno al 97% nei cinquantenni e del 91% nei soggetti di età  $\geq 70$  anni. Diversi studi di efficacia sul campo hanno dimostrato che nei vaccinati sono stati ridotti in modo significativo i ricoveri ospedalieri correlati a HZ. Nei pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) sottoposti a trapianti di cellule staminali ematopoietiche autologhe o affetti da neoplasie ematologiche, l'efficacia è stata pari, rispettivamente, al 68% e all'87%. L'efficacia nei confronti della PHN varia da circa il 70% nei soggetti  $> 80$  anni, a circa il 100% nei cinquantenni, e la protezione vaccinale perdura per diversi anni. Questo vaccino si è dimostrato efficace anche nel ridurre le complicanze HZ-correlate diverse da PHN, ed è co-somministrabile con vaccini influenzale, pneumococcico polisaccaridico 23valente (PPSV23), pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) e differite-tetano-pertosse acellulare a ridotto contenuto antigenico (dTpa). Il vaccino può essere somministrato con la stessa schedula in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato.

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,

**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 come da scheda tecnica.

Si sottolinea che, sulla scorta dei dati in termini di efficacia e di durata della protezione conferite dai due vaccini contro Herpes zoster, organi internazionali come Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA), Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO, Germania) e National Advisory Committee on Immunization (NACI, Canada) avevano indicato da tempo come preferenziale l'uso del vaccino ricombinante adiuvato rispetto a quello vivo attenuato per la prevenzione di HZ e delle complicazioni ad esso correlate.

**Il Board del Calendario per la Vita, che in una propria posizione aveva già da anni raccomandato il vaccino ricombinante adiuvato come sola opzione nei soggetti a rischio a partire dai 18 anni di età con patologie crioniche, e nei pazienti con immunodepressione congenita e/o acquisita, considerati i dati di efficacia e durata di protezione nettamente superiori conferiti dal vaccino ricombinante in confronto al vaccino vivo attenuato, insieme alla prossima indisponibilità del vaccino di prima generazione, raccomanda fortemente l'utilizzo del vaccino ricombinante adiuvato in regime di offerta attiva e gratuita anche alla coorte dei sessantacinquenni.**

Visto il rilievo della patologia, invita le Regioni a mettere in atto tutte le iniziative informative e formative utili a fare conoscere più ampiamente questa possibilità di prevenzione, in modo che le coperture per età e per rischio possano innalzarsi rapidamente ai livelli indicati come target dal PNPV 2023-2025

## **Bibliografia essenziale**

- 1) Volpi A, Boccalini S, Dari S, Clarke C, Curran D, Loiacono I, Pitrelli A, Puggina A, Tosatto R, Van Oorschot D, Franco E. The potential public health impact of Herpes Zoster vaccination in the 65 years of age cohort in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 16: 327-34.
- 2) Piazza MF, Paganino C, Amicizia D, Trucchi C, Orsi A, Astengo M, Romairone P, Simonetti S, Icardi G, Ansaldo F. The unknown health burden of herpes zoster hospitalizations: the effect on chronic disease course in adult patients  $\geq 50$  years. *Vaccines (Basel).* 2020; 8: 20.
- 3) Pan CX, Lee MS, Nambudiri VE. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2022; 10: 25151355221084535.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis.* 2021; 224(12 Suppl 2): S429-42.

- 7) Lal H, Cunningham A, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *NEJM* 2015; 372:2087-96.
- 8) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults  $\geq 70$  years of age. *NEJM* 2016; 375:1019-1032.
- 9) Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakingwe-Omari A; Zoster-049 Study Group. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9: ofac485.
- 10) Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol.* 2022; 13: 978203.
- 11) Ministero della Salute. Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster. Circolare 0008770-08/03/2021-DGPRES-MDS-P
- 12) Parikh R, Widenmaier R, Lecrenier N. A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations, *Expert Review of Vaccines* 2021; 20: 1065-75.

## SARS-CoV-2 (COVID)

Il vaccino anti-SARS-CoV-2 ha rappresentato un presidio fondamentale nella lotta contro la recente pandemia. Mai prima d'ora, nel campo della vaccinologia e forse nella sanità in generale, si è potuto osservare un tale volume di investimenti e sviluppo di piattaforme tecnologiche. Grazie alla rapidità nel sequenziamento, alla sintesi genomica e all'intelligenza artificiale, è stato possibile concretizzare interventi di medicina traslazionale che hanno permesso l'uso dei vaccini prodotti e sperimentati nel brevissimo arco di tempo di 11 mesi (sequenziamento del SARS-CoV-2 a Wuhan il 10 gennaio 2020; avvio delle sperimentazioni dei primi vaccini il 16 marzo 2020) fino alla loro iniziale implementazione negli adulti (8 dicembre 2020 nel Regno Unito: il primo vaccino sul campo viene somministrato a una 91enne).

Una volta approvati dalle agenzie governative che regolano l'immissione in commercio dei farmaci nelle diverse parti del mondo (14 dicembre 2020), la necessità di offrire i vaccini in maniera universale ed equa ha fatto sì che questi venissero distribuiti secondo un ordine di priorità per i soggetti a maggior rischio di sviluppare forme gravi di COVID-19 (malattia severa, ricovero, ricovero in rianimazione e morte). Tali soggetti includono persone con immunosenescenza, danni d'organo pre-esistenti, malattie rare, compromissione della risposta immunitaria a SARS-CoV-2 (estremamente vulnerabili) e gravi disabilità (fisica, sensoriale, intellettuale, psichica). Inoltre, sono state incluse categorie di lavoratori socialmente utili e/o a maggior rischio di infezione, come sanitari, soccorritori e forze dell'ordine.

A livello globale, i diversi piani nazionali hanno dato indicazioni di offerta dapprima agli adulti secondo le predette priorità di rischio e successivamente, in ordine inverso all'età, anche alla fascia pediatrica (prima 12-16 anni, poi 5-11 anni e infine bambini oltre i 6 mesi) e alla popolazione generale senza fattori di rischio. La campagna è partita il 27 dicembre 2020 in Italia ed Europa con il "vaccine day" e proseguita

effettivamente dal 31 dicembre 2020. **Dalla fine del 2020 ad oggi, i vaccini anti-SARS-CoV-2 sono stati somministrati a miliardi di persone nel mondo, salvando più di 20 milioni di vite e dimostrando solide evidenze di sicurezza ed efficacia.**

Il 5 maggio 2023, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha annunciato che il COVID-19 non è più considerato un'emergenza sanitaria di portata internazionale. Tuttavia, ha sottolineato che il COVID-19 persiste come problema sanitario che richiede continua attenzione, enfatizzando la necessità di una gestione a lungo termine della pandemia (Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic (who.int)). L'implementazione di strategie vaccinali, l'instaurarsi di immunità ibrida e la circolazione di varianti di Omicron, maggiormente trasmissibili ma meno virulente, hanno contribuito a ridurre significativamente il rischio di malattia grave, ricovero e morte da COVID-19. Nonostante un calo dei tassi di incidenza, l'OMS sottolinea che il numero di casi registrati potrebbe non riflettere accuratamente l'effettiva diffusione dell'infezione e che la malattia continua a causare ricoveri e decessi su larga scala, richiedendo attenzione anche per i suoi effetti a lungo termine. A riprova, **solo nel 2023 in Italia, anno non più considerato di emergenza sanitaria, sono stati superati i 10.000 decessi e 82.000 ricoveri a causa di COVID-19.**

Le tipologie di vaccini anti-SARS-CoV-2 sperimentati fin dal 2020, e tuttora in sviluppo sono molteplici.

Tutti i vaccini autorizzati in Italia hanno come target la proteina spike di SARS-CoV-2. Due hanno utilizzato una piattaforma mRNA (vaccino COVID-19 BNT162b2 e vaccino COVID-19 mRNA-1273, due un vettore adenovirale (vaccino COVID-19 ChAdOx1-S e vaccino COVID-19 Ad26.COVS-2) e uno la proteina S ricombinante come antigene con l'adiuvante Matrix-MTM.

Il vaccino COVID-19 ChAdOx1-S è stato ampiamente utilizzato durante la campagna di vaccinazione primaria, ma non è stato utilizzato routinariamente come richiamo e non è più disponibile. Il vaccino COVID-19 Ad26.COVS-2 è stato usato in maniera limitata, così come il vaccino ricombinante adiuvato, somministrato nella stagione 2023/24 con bassi quantitativi di dosi.

I vaccini maggiormente impiegati in Italia sono stati i vaccini basati sulla piattaforma ad mRNA.

I vaccini a mRNA utilizzano l'mRNA sintetizzato in laboratorio per far produrre alle nostre cellule una proteina, o una parte di proteina, che induca una risposta immunitaria protettiva. Nel caso dei vaccini COVID-19, la proteina virale codificata dall'mRNA è la spike di SARS-CoV-2. Il filamento di mRNA viene protetto e veicolato nel nostro organismo dalle nanoparticelle lipidiche o LNP. Una volta tradotto, l'mRNA viene degradato entro pochi giorni e analogamente le LNP vengono eliminate una volta rilasciato il filamento di RNA nel citoplasma della cellula (Vogel et al., 2020; Jackson et al., 2020). Nessun componente chimico di origine umana o animale viene utilizzato durante la produzione dei vaccini a mRNA.

Il vaccino proteico NVXCoV2373 è invece composto dalla proteina spike di SARS-CoV-2 ricombinante, coltivata in cellule di insetto infettate da baculovirus, stabilizzata nella sua forma di pre-fusione, a cui è stato aggiunto l'adiuvante Matrix-M a base di saponina

## Aggiornamenti e Varianti

L'evoluzione di SARS-CoV-2 è ancora incerta e la sua stagionalità non del tutto stabilita. Tuttavia, in base ai dati raccolti negli ultimi due anni e in coerenza con altri virus respiratori, **è prevedibile un aumento dell'attività del COVID-19 durante i mesi autunnali e invernali**. Questo porta a considerare l'importanza di aggiornare annualmente la composizione antigenica dei vaccini COVID-19 (Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines (who.int)). **L'aggiornamento dei vaccini ha l'obiettivo di potenziare le risposte immunitarie indotte contro le varianti circolanti di SARS-CoV-2 e di mantenere la protezione durante le stagioni di maggiore circolazione virale, in analogia a quanto avviene per i vaccini antinfluenzali**. Gli enti regolatori definiscono le tempistiche per la raccomandazione annuale del target antigenico dei vaccini COVID-19 che saranno disponibili per le future stagioni.

La letteratura evidenzia che l'efficacia osservata per i vaccini ad oggi utilizzati, inclusi i primi vaccini a mRNA e i vaccini a subunità proteica della variante originale, nonché i successivi vaccini bivalenti a mRNA, determina una protezione a breve termine contro l'infezione. L'efficacia è indubbia e la durata della protezione più lunga contro gli esiti gravi rispetto all'infezione stessa, tuttavia viene impattata dall'insorgenza di varianti di SARS-CoV-2 più distanti antigenicamente da quelle incluse nella formulazione vaccinale, sebbene un certo grado di risposta immunitaria crociata sia ancora evidente (NACI). Analogamente, l'immunità ibrida tende a diminuire nel tempo.

Il Gruppo di Lavoro Tecnico dell'OMS sulla Composizione del Vaccino COVID-19 (TAG-CO-VAC) si riunisce regolarmente per valutare l'impatto dell'evoluzione del SARS-CoV-2 sull'efficacia dei vaccini COVID-19 approvati, e per raccomandare all'OMS eventuali modifiche alla composizione antigenica dei futuri vaccini COVID-19. La revisione delle evidenze si basa sulla necessità di monitorare continuamente l'evoluzione del SARS-CoV-2 e la cinetica della protezione dell'immunità derivata dal vaccino.

Nel maggio 2023, il TAG-CO-VAC ha raccomandato l'uso di una linea discendente monovalente XBB.1, XBB.1.5, come antigene del vaccino. Diversi produttori, utilizzando piattaforme di vaccini a mRNA e a base di proteine, hanno sviluppato vaccini COVID-19 con una formulazione monovalente XBB.1.5, che sono stati approvati dalle autorità regolatorie e introdotti nei programmi di vaccinazione COVID-19 in diversi Paesi, inclusa l'Italia. In base alle ultime stime disponibili per i vaccini aggiornati con la variante XBB.1.5, l'efficacia del vaccino (VE) contro le ospedalizzazioni da COVID-19 avvenute tra settembre 2023 e gennaio 2024 è del 52% (47-57%) considerando la popolazione ultrasessantacinquenne (Interim Effectiveness of Updated 2023-2024 (Monovalent XBB.1.5) COVID-19 Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalization Among Immunocompetent Adults Aged ≥18 Years - VISION and IVY Networks, September 2023-January 2024 - PubMed (nih.gov)). Un secondo studio, sempre condotto negli USA, ma riferito più nello specifico al vaccino mRNA-1273, ha dimostrato che verso

le ospedalizzazioni nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, la VE era del 60.5% (53.3%-66.6%) (Effectiveness of the 2023-2024 Omicron XBB.1.5-containing mRNA COVID-19 vaccine (mRNA-1273.815) in preventing COVID-19-related hospitalizations and medical encounters among adults in the United States: An interim analysis | medRxiv). Anche i dati europei, in particolare raccolti nei paesi nordici (Svezia, Danimarca e Finlandia), in cui sono state raggiunte elevate coperture vaccinali, hanno stimato un valore di VE per il vaccino aggiornato con XBB.1.5 verso le ospedalizzazioni del 60.6% e verso i decessi del 77.9%.

In analogia a quanto osservato in occasione dei precedenti aggiornamenti della composizione vaccinale, studi dei mesi scorsi indicano una riduzione dell'efficacia del vaccino contro la variante JN.1, rispetto alle varianti della linea XBB.1, in termini di protezione contro la malattia grave e sintomatica. Queste osservazioni sono coerenti con le riduzioni dei titoli di anticorpi neutralizzanti osservate negli studi preclinici e clinici di immunogenicità. **Considerando che la variante JN.1 si differenziava dalla famiglia XBB e aveva superato le varianti XBB diventando la variante più diffusa a livello mondiale, il TAG-CO-VAC si è riunito nell'aprile 2024 ed ha quindi indicato il lineage JN.1 come target della nuova formulazione dei vaccini anti-SARS-CoV-2 per la stagione 2024/25.**

Riguardo al vaccino proteico, sebbene ad oggi in letteratura non siano disponibili dati di efficacia sul campo, per il vaccino NVXCoV2373 sono stati raccolti dati di efficacia all'interno di trial clinici che hanno dimostrato come NVXCoV2373 sia sicuro ed efficace nel prevenire COVID-19 nei soggetti vaccinati a partire dai 12 anni di età.

**Numerosi studi indicano come la vaccinazione COVID-19 sia un intervento di sanità pubblica costo-efficace**, inclusa la vaccinazione con una dose annuale di vaccino aggiornato. Come riportato dal CDC in una delle sue pubblicazioni più recenti, sebbene le forme severe di COVID-19 siano meno diffuse, **la vaccinazione è un intervento economicamente vantaggioso, in particolare negli adulti di età  $\geq 65$  anni, tra i quali l'incidenza è più alta e il COVID-19 è ancora causa significativa di mortalità e morbosità. Per tale fascia d'età, una dose di vaccino è generatrice di risparmio in campo sanitario ('cost-saving')**, con un costo presunto di 120 dollari per dose (Use of Updated COVID-19 Vaccines 2023–2024 Formula for Persons Aged  $\geq 6$  Months: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, September 2023 (cdc.gov)).

## Raccomandazioni

La maggior parte della popolazione italiana è stata vaccinata contro COVID-19 ed ha avuto in aggiunta una o più infezioni da SARS-CoV-2. Grazie alla protezione immunitaria acquisita, le infezioni da varianti di SARS-CoV-2 circolanti al momento sono prevalentemente lievi negli individui sani, anche se il rischio di decorsi gravi di COVID-19 continua ad aumentare costantemente con l'aumentare dell'età ( $\geq 60$  anni).

**Oltre all'immunità di base, i seguenti gruppi di persone (identificati dalla Circolare Ministero della Salute Prot. 0498760 18/09/2024) dovrebbero ricevere una vaccinazione annuale in autunno con un vaccino a base di mRNA o proteine in conformità con l'approvazione dell'adeguamento vaccinale raccomandato dall'OMS fino a nuove indicazioni:**

- Persone di età pari o superiore a 60 anni;
- • Ospiti delle strutture per lungodegenti;
- • Donne che si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza o nel periodo “postpartum” comprese le donne in allattamento (**vedi di seguito specifico approfondimento**);
- • Operatori sanitari e sociosanitari addetti all'assistenza negli ospedali, nel territorio e nelle strutture di lungodegenza; studenti di medicina, delle professioni sanitarie che effettuano tirocini in strutture assistenziali e tutto il personale sanitario e sociosanitario in formazione;
- • Persone dai 6 mesi ai 59 anni di età compresi, con elevata fragilità, in quanto affette da patologie o con condizioni che aumentano il rischio di COVID-19 grave, quali:
  - - Malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio, inclusa l'asma grave, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica, la broncopatia cronico ostruttiva-BPCO, la fibrosi polmonare idiopatica, l'ipertensione polmonare, l'embolia polmonare e le malattie respiratorie che necessitano di ossigenoterapia;
  - - Malattie dell'apparato cardio-circolatorio (esclusa ipertensione arteriosa isolata), comprese le cardiopatie congenite e acquisite, le malattie coronariche, lo scompenso cardiaco e i pazienti post-shock cardiogeno;
  - - Malattie cerebrovascolari;
  - - Diabete/altre endocrinopatie severe quali diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, morbo di Addison, panipopituitarismo;
  - - Malattie neurologiche quali sclerosi laterale amiotrofica e altre malattie del motoneurone, sclerosi multipla, distrofia muscolare, paralisi cerebrali infantili, miastenia gravis, altre malattie neuromuscolari, patologie neurologiche disimmuni e malattie neurodegenerative;

- - Obesità (BMI >30);
- - Dialisi o insufficienza renale cronica;
- - Malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie, quali talassemia major, anemia a cellule falciformi e altre anemie croniche gravi;
- - Patologia oncologica o onco-ematologica in trattamento con farmaci immunosoppressivi, mielosoppressivi, in attesa di trattamento o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure;
- - Trapianto di organo solido in terapia immunosoppressiva;
- - Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (entro 2 anni dal trapianto o in terapia immunosoppressiva per malattia del trapianto contro l'ospite cronica);
- - Attesa di trapianto d'organo;
- - Terapie a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico Antigenico (cellule CAR-T);
- - Immunodeficienze primitive (es. sindrome di DiGeorge, sindrome di Wiskott-Aldrich, immunodeficienza comune variabile etc.);
- - Immunodeficienze secondarie a trattamento farmacologico (es: terapia corticosteroidica ad alto dosaggio, farmaci immunosoppressori, farmaci biologici con rilevante impatto sulla funzionalità del sistema immunitario etc.);
- - Asplenia anatomica o funzionale Progressiva splenectomia o soggetti con indicazione alla splenectomia in elezione;
- - Infezione da HIV con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), o con conta dei linfociti T CD4+ <200 cellule/μl o sulla base di giudizio clinico;
- - Malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;
- - Sindrome di Down;
- - Cirrosi epatica o epatopatia cronica grave;
- - Disabili gravi ai sensi della legge 104/1992 art. 3 comma 3.

L'elenco sopra riportato potrebbe non essere esaustivo e pertanto si chiede la collaborazione ai medici, nel valutare i casi nei quali possa sussistere l'indicazione alla vaccinazione. Si ribadisce l'importanza della valutazione del rapporto benefici/rischi al fine di stabilire l'eleggibilità alla vaccinazione.

La vaccinazione viene consigliata a familiari, conviventi e caregiver di persone con gravi fragilità.

**La disponibilità dei cicli di base e dei richiami annuali deve essere garantita, in ogni caso, su richiesta dei cittadini, in accordo con il proprio medico di famiglia o pediatra di libera scelta, per minimizzare le conseguenze del COVID-19.**

### **Vaccinazione in gravidanza:**

Come riportato dall'Istituto Superiore di Sanità, la letteratura scientifica ha confermato l'assenza di meccanismi biologici che possano associare i vaccini a mRNA a effetti avversi in gravidanza e allattamento. Una recente revisione sistematica della letteratura che ha incluso 83 studi, ha verificato la buona immunogenicità del vaccino e l'assenza di rischio di esiti avversi materni e feto-neonatali in eccesso rispetto a quelli descritti per la popolazione generale, concludendo per un rapporto rischi/benefici favorevole alla vaccinazione in qualsiasi fase della gravidanza. Pertanto, **il Calendario Vaccinale per la Vita concorda sulle seguenti raccomandazioni per le donne in gravidanza e in allattamento:**

- **La vaccinazione primaria anti COVID-19 e le dosi di richiamo con vaccini a mRNA sono raccomandate a tutte le donne in gravidanza in qualsiasi momento della gestazione, specialmente in caso di maggior rischio di sviluppare una malattia grave da COVID-19.**
- **Tra la somministrazione della dose di richiamo e l'ultima dose precedente di un vaccino anti-COVID-19 o la precedente infezione da SARS-CoV-2 deve trascorrere un intervallo di almeno 120 giorni.**
- **La vaccinazione primaria e le dosi di richiamo possono essere somministrate contestualmente alle vaccinazioni raccomandate in gravidanza contro l'influenza e la pertosse.**
- **Donne che allattano:**
  - **La vaccinazione primaria anti COVID-19 e le dosi di richiamo con vaccini a mRNA sono raccomandate a tutte le donne che allattano, senza necessità di interrompere l'allattamento.**
  - **Tra la somministrazione della dose di richiamo e l'ultima dose precedente di un vaccino anti-COVID-19 o la precedente infezione da SARS-CoV-2 deve trascorrere un intervallo di almeno 120 giorni.**

- La vaccinazione primaria e le dosi di richiamo con vaccini a mRNA non espongono il lattante a rischi e gli permettono di assumere anticorpi contro SARS-CoV-2 tramite il latte.
- Il calendario vaccinale di un neonato allattato da madre vaccinata non prevede alcuna modifica.

#### Considerazioni aggiuntive:

- È possibile effettuare la somministrazione concomitante (o a qualsiasi distanza di tempo, prima o dopo), di un vaccino anti-SARS-CoV-2/COVID-19 utilizzato in Italia e un altro vaccino inattivato (antipoliomielitica, antidifterica, antitetanica, anti-epatite B, anti-pertosse, anti-*Haemophilus* tipo b, anti-influenzale, anti-HPV).
- Per gli individui precedentemente vaccinati, l'intervallo raccomandato è di 6 mesi dall'ultima dose, e l'intervallo minimo è di 3 mesi dall'ultima dose. È possibile ritardare la vaccinazione COVID-19 di 3-6 mesi nei casi in cui sia nota una recente infezione da SARS-CoV-2 (tamponi positivi).
- Se sono stati assunti anticorpi monoclonali o plasma convalescente per la terapia del COVID-19, è necessario aspettare 90 giorni prima di effettuare il vaccino COVID-19.
- Gli studi scientifici confermano in maniera sempre più consistente che la vaccinazione COVID-19 è in grado di prevenire anche la condizione post-COVID-19 (PCC), incluso il Long COVID. Le persone vaccinate che si infettano hanno una protezione aggiuntiva contro la PCC rispetto a coloro che non sono vaccinati e sembra esserci una relazione positiva tra il numero di dosi ricevute e il livello di protezione contro la PCC (NACI).
- La letteratura, inoltre, si sta arricchendo di lavori relativi all'efficacia comparativa che evidenziano differenze tra le tipologie di vaccini COVID-19, il che porta a corroborare la necessità di poter disporre di tutti i prodotti attualmente disponibili sul mercato, al fine di contribuire all'uso più appropriato in funzione dello stato di salute, di co-morbosità o di immunocompromissione (CpV 2023).

Il Board del Calendario per la Vita raccomanda che si sviluppi una comunicazione mirata a ripristinare la fiducia verso la vaccinazione contro il COVID, concentrando gli sforzi per raggiungere i gruppi ad alta priorità attraverso canali di fiducia, per fornire informazioni chiare sui gruppi a cui la vaccinazione viene raccomandata, i tipi di vaccini disponibili e la tempistica. In quest'ottica, auspicando una rapida approvazione dei vaccini aggiornati, raccomanda di passare a una strategia di vaccinazione stagionale secondo quanto riportato dall'ECDC, con offerta in autunno contestualmente alla vaccinazione antinfluenzale. Il Board, inoltre, raccomanda di completare il ciclo vaccinale di base e di eseguire il primo richiamo per tutti coloro che non lo abbiano ancora fatto.

## Bibliografia essenziale

- 1) WHO-SAGE (2020) [https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/covid/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines.pdf?Status=Temp&sfvrsn=bf227443\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/immunization/sage/covid/sage-prioritization-roadmap-covid19-vaccines.pdf?Status=Temp&sfvrsn=bf227443_2)
- 2) ISS – Istituto Superiore di Sanità <https://www.epicentro.iss.it/en/vaccines/covid-19-vaccination-plan>
- 3) Oliver J Watson et al. 2022. The Lancet. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study <https://www.eurekalert.org/news-releases/956782>
- 4) World Health Organization. (2023). Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. Retrieved from <https://www.who.int/news/item/04-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-ih-2005-emergency-committee-on-the-covid-19-pandemic>
- 5) Documento Congiunto SITI-SIMIT (2024) <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1715074258.pdf>
- 6) Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax#overview>
- 7) Comirnaty. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- 8) Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>
- 9) Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden>
- 10) Nuvaxovid. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>
- 11) Vogel, A. B., Kanevsky, I., Che, Y., Swanson, K. A., Muik, A., Vormehr, M., ... & Sahin, U. (2020). A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>
- 12) Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roupael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., ... & Beigel, J. H. (2020). An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. *New England Journal of Medicine*, 383, 1920-1931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
- 13) World Health Organization. (2023). Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines. Retrieved from <https://www.who.int/news/item/17-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>
- 14) Interim effectiveness of updated 2023–2024 (Monovalent XBB.1.5) COVID-19 vaccines against COVID-19–associated hospitalization among adults aged ≥18 years with immunocompromising conditions — VISION Network, September 2023–February 2024. (2024). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7342e1.htm>
- 15) Effectiveness of the 2023-2024 Omicron XBB.1.5-containing mRNA COVID-19 vaccine (mRNA-1273.815) in preventing COVID-19-related hospitalizations and medical encounters among adults in the United States: An interim analysis. (2023). *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.09.29.23297160>
- 16) Use of updated COVID-19 vaccines 2023–2024 formula for persons aged ≥6 months: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, September 2023. (2023). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7238a3.htm>
- 17) [Raccomandazioni-Calendario-per-la-Vita-.pdf \(fimmglombardia.org\)](#)

## Virus Respiratorio Sinciziale

Il virus respiratorio sinciziale (VRS o RSV) è un virus a RNA a singolo filamento della famiglia *Pneumoviridae*, per il quale esistono due sottogruppi (RSV-A e RSV-B). Stagionale ed altamente contagioso, causa infezioni delle vie respiratorie in persone di tutte le età.

Dopo la replicazione iniziale nella mucosa nasofaringea, vengono colpite principalmente le vie aeree superiori, sebbene nel 40% dei casi possano verificarsi infezioni delle vie respiratorie inferiori.

### Epidemiologia

A livello mondiale, il VRS provoca ogni anno tra i bambini di età inferiore a 5 anni circa 33 milioni di casi di infezioni delle basse vie respiratorie che richiedono assistenza medica, 3,6 milioni di ospedalizzazioni e la morte di oltre 100.000 bambini, con un costo indotto di circa 4,82 miliardi di Euro.

Oltre il 60% dei bambini contrae il VRS entro il compimento di 1 anno di età, e quasi tutti si infettano almeno una volta entro il compimento dei 2 anni di età. Considerando un'intera coorte di nascita, oltre il 20% sviluppa un'infezione severa da VRS con necessità di assistenza medica ambulatoriale, mentre quasi il 4% del totale della coorte di bambini nel primo anno di vita richiede ospedalizzazione. Dei bambini ospedalizzati, circa il 20% ha necessità di ricovero in reparti di terapia intensiva. Inoltre, circa il 70% dei bambini che hanno avuto bronchiolite da VRS va incontro a broncospasmo ricorrente negli anni successivi, e quasi il 50% sviluppa asma bronchiale.

Tutti i bambini sono a rischio di sviluppare una forma di infezione severa delle basse vie aeree da VRS, come bronchiolite e polmonite, tale da richiedere assistenza medica, ambulatoriale o ospedaliera.

il rischio di infezione severa da VRS dipende da più fattori, tra cui in particolare:

- stagionalità, in Italia solitamente di 5 mesi compresi nel periodo ottobre/novembre - marzo/aprile
- età inferiore ad 1 anno, specie inferiore ai 3 mesi

Vi sono fattori di rischio aggiuntivi per una prognosi più grave, quali nascita pretermine, displasia bronco-polmonare, cardiopatie congenite emodinamicamente significative, e altre malattie che implicano deficit immunitari o neuromuscolari. Tuttavia, dati italiani raccolti in 5 diverse stagioni invernali dimostrano che l'88% delle ospedalizzazioni per VRS si sono avute in bambini sani e nati a termine.

L'incidenza delle infezioni da RSV tra gli adulti anziani e le popolazioni a rischio elevato ha attirato l'attenzione negli ultimi anni, evidenziando la sotto-diagnosi storicamente riscontrata in questi gruppi. Negli Stati Uniti la maggior parte dei casi di malattia da RSV negli adulti si verifica tra gli anziani, con una stima di 60.000-160.000 ricoveri e 6.000-10.000 decessi all'anno tra gli adulti di età  $\geq 65$  anni.

Ogni anno, nella popolazione italiana di età superiore ai 60 anni, si stimano circa 290.000 casi di infezione respiratoria acuta provocati da RSV, 26.000 ricoveri e circa 1.800 decessi intra ospedalieri. Tuttavia, queste proiezioni si basano su studi caratterizzati da alcuni limiti, che potrebbero portare ad una sottostima dei casi di RSV nei diversi Paesi, compresa l'Italia. Tra questi limiti è importante citare la mancanza di una definizione univoca per la ricerca dei casi e la varietà di diversi test diagnostici, molti dei quali caratterizzati da una sensibilità sub-ottimale. Ne risulta che il vero

impatto clinico di RSV nella popolazione adulta e anziana nei Paesi industrializzati, inclusa l'Italia, potrebbe essere maggiore rispetto a quello riportato finora in letteratura.

Le infezioni da RSV negli adulti anziani possono portare a gravi complicazioni respiratorie. Nei pazienti adulti ( $\geq 60$  anni) ospedalizzati l'infezione da RSV si manifesta spesso come grave malattia delle vie respiratorie inferiori, con alte percentuali di polmonite (66%), necessità di ventilazione meccanica (21%), ammissione in terapia intensiva (18%) e mortalità a breve e lungo termine.

In generale, RSV gioca un ruolo importante nello sviluppo della polmonite negli adulti anziani, ed è stata la seconda causa più comune di polmonite virale in questa popolazione. Secondo numerosi studi, l'RSV negli adulti anziani potrebbe aver causato dal 3% al 15% dei casi di polmonite acquisita in comunità, dal 9% al 10% delle ammissioni ospedaliere per malattie cardiorespiratorie acute e un eccesso di decessi durante i picchi stagionali.

Gli adulti a maggior rischio di ricovero associato ad infezione da RSV sono quelli affetti da determinate condizioni mediche, comprese BPCO, asma, insufficienza cardiaca congestizia, malattia coronarica, malattia cerebrovascolare, diabete mellito e malattia renale cronica, così come i residenti nelle strutture di assistenza a lungo termine, i soggetti fragili, di età avanzata ( $\geq 75$  anni) o con immunità compromessa.

Dopo l'allentamento nell'uso dei dispositivi di protezione individuale introdotti durante la pandemia da COVID-19, particolarmente le mascherine, si è assistito ad una rilevante recrudescenza delle malattie da VRS, legata anche alla pressoché mancata circolazione di qualsiasi virus respiratorio nella stagione 2020/21. Ciò ha aumentato in misura notevole il numero dei suscettibili, tanto che già nell'inverno 2021/22 l'infezione da VRS ha mostrato un picco di incidenza anticipato e ben più alto rispetto alle stagioni pre-pandemiche, con conseguente sovraccarico delle strutture sanitarie deputate alla cura dei bambini più piccoli. Da una valutazione della letteratura, è emersa non solo una aumentata incidenza del virus – in coincidenza con la riduzione delle misure di contenimento della pandemia da COVID 19 - ma anche una maggior aggressività dello stesso, con conseguente aumento della necessità di ossigenoterapia e occupazione delle terapie intensive. Il VRS ha contribuito in maniera assolutamente rilevante, insieme ai virus influenzali, anche alla precoce e intensa stagione di incidenza di malattie infettive respiratorie registrata nei mesi di novembre e dicembre 2022.

### Generalità sulla Prevenzione

La cura delle gravi forme di malattia delle basse vie respiratorie nel neonato si limita più spesso a terapie sintomatiche e misure di supporto (idratazione e ossigeno). Analogamente, non esistono opzioni terapeutiche specifiche per la gestione delle infezioni da RSV nei soggetti adulti. Si comprende pertanto come le nuove opzioni preventive oggi a disposizione siano di cruciale importanza per limitare il carico di malattia nelle età estreme della vita.

Target dei vaccini e degli anticorpi monoclonali è la glicoproteina di fusione (F), che è altamente conservata, viene espressa sulla superficie dei virioni, e ne consente l'ingresso nelle cellule ospiti. La proteina F subisce un'importante trasformazione strutturale da uno stato di pre-fusione (PreF) a una conformazione di post-fusione (PostF) con conseguente perdita di alcuni epitopi neutralizzanti. Gli studi sui vaccini dal 1993 al 2015 hanno utilizzato PostF come antigene primario del vaccino, ma tali vaccini inducevano livelli modesti di anticorpi neutralizzanti e non vi erano risultati efficaci. Gli attuali vaccini approvati per l'utilizzo e in avanzata fase di sviluppo hanno invece utilizzato PreF come antigene.

### **Prevenzione dell'infezione da RSV nell'infante**

Per quanto concerne la prevenzione nel neonato, fino a tempi molto recenti, la sola misura preventiva efficace era l'anticorpo monoclonale *Palivizumab*, indicato per la prevenzione delle più gravi forme di malattia del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione.

Tuttavia, le indicazioni di tale presidio preventivo sono limitate a una percentuale esigua di bambini ovvero ai: 1) bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane (in realtà limitati in alcune Regioni solo ai nati con meno di 29 settimane di età gestazionale, in altre in nati con meno di 32 settimane di età gestazionale) e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS; 2) bambini di età inferiore ai 2 anni trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi; 3) bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.

Peraltro, la protezione conferita da una dose di *Palivizumab* dura circa 1 mese, rendendo necessarie fino a 5 dosi a stagione del farmaco, con evidenti problemi di adesione completa al regime prescritto, e di costi. L'utilizzo di questo anticorpo monoclonale per la protezione di tutti i nuovi nati si scontra quindi con insolubili problemi organizzativi ed economici.

Da quanto brevemente delineato nel paragrafo Epidemiologia, si comprende come **la prevenzione delle infezioni e delle malattie da VRS nell'infante rappresenti chiaramente una priorità di sanità pubblica**, come del resto riconosciuto e sottolineato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2021.

Da ottobre 2022 è disponibile anche in Italia un **nuovo anticorpo monoclonale**, *Nirsevimab*, che si caratterizza per una lunga emivita (protezione dimostrata per almeno 5 mesi, quindi per un periodo corrispondente alla stagione di rischio autunnale/invernale), e utilizzabile pertanto in singola somministrazione.

Tale presidio ha dimostrato negli studi pre-registrativi di essere sicuro e di avere un'efficacia fino ad almeno 150 giorni dalla somministrazione del: 70,1% nella riduzione dell'incidenza delle infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica nei nati pretermine (età gestazionale-EG> 29 e < 35 settimane), 74,5% nei nati a termine e pre-termine tardivo (EG>35 settimane); 78,4% nella riduzione dell'incidenza delle infezioni

respiratorie da VRS che richiedono ospedalizzazioni nei nati pretermine (EG> 29 e < 35 settimane), 62,1% nei nati a termine e pre-termine tardivo (EG>35 settimane); 87,5,% di riduzione delle LRTI da RSV molto gravi nei nati pretermine (EG> 29 e < 35 settimane), 64,2% nei nati a termine e pre-termine tardivo (EG>35 settimane)

Con la disponibilità di *Nirsevimab* è possibile pianificare una **strategia di prevenzione universale** delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale, che **andrebbe inquadrata in termini regolatori ed organizzativi alla stregua di un programma vaccinale che interessi l'intera coorte di nuovi nati.**

Per poter proteggere adeguatamente l'intera coorte dei nuovi nati, si deve organizzare la somministrazione universale di tale anticorpo monoclonale direttamente in ambito ospedaliero, prima della dimissione dal reparto di maternità, per tutti i bambini nati nel periodo epidemico ottobre-marzo. I bambini nati in periodo aprile-settembre devono essere invece immunizzati passivamente ad ottobre dell'anno di nascita a cura dei servizi territoriali, o del proprio pediatra di libera scelta, in funzione delle scelte organizzative delle singole Regioni.

***Nirsevimab* è quindi un anticorpo monoclonale non classificabile in ambito terapeutico, ma preventivo**, analogamente a quanto avviene ogni volta che un vaccino si rende disponibile, pur non trattandosi in questo caso di un vaccino. E' quindi necessario gestire questa nuova modalità di immunizzazione (immunoprofilassi passiva universale) esattamente come si gestisce una campagna vaccinale.

Ne esistono due formulazioni: 50 mg, da utilizzare nei bambini di peso inferiore ai 5 Kg, e 100 mg, da usare nei bambini di peso > 5 Kg.

I dati di utilizzo sul campo più rilevanti sono stati raccolti nell'esperienza della Regione Autonoma spagnola della Galizia (oltre 10.000 neonati coinvolti). Nel periodo ottobre 2023 – marzo 2024, sono stati immunizzati in ospedale il 95,4% dei bambini nati in stagione di elevata circolazione RSV, l'89,9% nei bambini nati fuori stagione (nati tra Aprile-Settembre 2023), i quali sono stati richiamati per l'immunizzazione in ospedale prima dell'inizio della stagione RSV, e il 97% nei bambini a più alto rischio (pretermine <29 settimane di età gestazionale, con malattie croniche di apparato cardiovascolare e respiratorio). L'efficacia nella prevenzione delle ospedalizzazioni per malattie delle basse vie respiratorie correlate a RSV è risultata dell'82,0%, mentre quella nei confronti delle malattie gravi delle basse vie correlate a RSV con supporto dell'ossigeno è stata pari all'86,9% (analisi *intention to treat*).

Analogamente, uno studio retrospettivo condotto negli USA su circa 700 bambini, ha dimostrato un'efficacia di campo pari al 90% nei confronti dell'ospedalizzazione da malattia RSV correlata.

Più recentemente (novembre 2023) è stato autorizzato un **vaccino bivalente anti-RSV, non adiuvato, per utilizzo nelle donne in gravidanza** per la prevenzione dell'infezione da VRS nel neonato (primi 6 mesi di vita), e negli adulti di oltre 60 anni.

In gravidanza, il vaccino ha indicazione di utilizzo tra la 24° e la 36° settimana di gestazione. Riguardo all'efficacia nella prevenzione della malattia grave da VRS neonatale, il vaccino ha dimostrato percentuali dell'81,8% a 90 giorni dalla nascita, e del 69,4% a 6 mesi di vita. Nei confronti della malattia neonatale delle vie aeree inferiori medicalmente assistita, la rispettiva efficacia è risultata del 57,1% a 90 giorni, e del 51,3% a 180 giorni.

Le potenzialità preventive di tale vaccino sono pertanto interessanti, pur se va rimarcato il fatto che la vaccinazione in gravidanza ha maggiore valenza in termini di casi prevenibili per i nati durante la stagione autunnale-invernale, mentre l'impatto sulle infezioni delle basse vie respiratorie potrebbe essere inferiore per i nati ad inizio stagione primaverile-estiva.

### **Raccomandazioni sull'immunizzazione anti-RSV per la protezione dell'infante**

**Il Board del Calendario per la Vita e la Società Italiana di Neonatologia (SIN), già a febbraio 2023 in una loro presa di posizione avevano riconosciuto nella disponibilità dell'anticorpo monoclonale *Nirsevimab* una novità di notevole importanza e di potenziale grande impatto per la sanità pubblica, e una possibilità preventiva universale che rispondeva ad un bisogno medico finora insoddisfatto ([https://sip.it/wp-content/uploads/2023/02/Position-Paper\\_Anticorpo-monoclonale-per-VRS.pdf](https://sip.it/wp-content/uploads/2023/02/Position-Paper_Anticorpo-monoclonale-per-VRS.pdf)).**

**Auspicavano che venisse prontamente riconosciuta la novità anche in termini regolatori di *Nirsevimab*, considerando la sua classificazione non quale presidio terapeutico (come sempre avvenuto per gli anticorpi monoclonali) ma preventivo, nella prospettiva dell'inserimento nel Calendario Nazionale di Immunizzazione.**

E' importante sottolineare come, per la prevenzione dell'infezione neonatale da RSV, sia disponibile anche un **vaccino** basato sull'antigene PreF da somministrare alle donne **nell'ultima fase della gravidanza**, in modo che gli anticorpi prodotti dalla madre a seguito della stimolazione immunitaria siano trasferiti al neonato attraverso la placenta.

**Le due misure devono essere considerate non semplicemente ed unicamente competitive, ma come strumenti utili ed integrabili per il raggiungimento dell'obiettivo di prevenzione delle patologie da RSV.**

L'applicazione di **un'offerta universale dell'anticorpo monoclonale** comporta la creazione di una rete di somministrazione che coinvolga interamente i reparti di maternità del Paese, per poter raggiungere tutti i bambini nati nei mesi invernali, e un adeguato sistema di richiamo del pediatra di famiglia e/o del Dipartimento di Prevenzione della ASL per quelli nati invece nei mesi più caldi. I risultati ottenuti in termini di coperture e di impatto sulle patologie RSV correlate in Spagna e USA, fanno ritenere che **l'immunizzazione universale dell'intera coorte dei nuovi nati con l'anticorpo monoclonale rappresenti ad oggi la strategia più facilmente adottabile nell'immediato dalle Regioni italiane.**

**La vaccinazione materna** rappresenta una strategia preventiva integrativa/complementare all'anticorpo monoclonale, la cui applicazione nelle madri di cui è previsto il parto nei mesi freddi può costituire **un'opportunità per una più completa copertura**.

Ovviamente, essendo le due misure alternative (non è necessario che una coppia madre/neonato riceva entrambe), è fondamentale la creazione di un adeguato e funzionante **archivio informatico per la registrazione della misura preventiva prescelta nella coppia madre/neonato**, in modo da evitare doppia protezione o nessuna protezione. Inoltre, viste le basse coperture con le vaccinazioni in gravidanza 'tradizionali' (pertosse con dTpa, influenza e COVID), per le quali non è disponibile un dato nazionale, va rimarcata la necessità di una profonda e capillare **campagna comunicativa** per poter ottenere un'adeguata adesione all'offerta.

**Il Board del Calendario Vaccinale per la Vita raccomanda quindi che le Regioni si attivino per l'offerta dell'anticorpo monoclonale Nirsevimab già dalla attuale stagione autunnale/invernale per la coorte di tutti i nuovi nati, creando i presupposti organizzativi necessari negli ospedali e nella sanità territoriale.**

Parallelamente, auspica venga attivato un sistema di registrazione adeguato e di facile accesso per le misure preventive contro RSV da parte di tutto il personale sanitario coinvolto. Il pronto inserimento della effettuazione delle misure preventive risulta cruciale per il monitoraggio della loro efficacia, e consentirà di poter integrare la vaccinazione materna con la somministrazione dell'anticorpo monoclonale nel neonato.

Chiede che sia attivata a livello nazionale e locale una capillare campagna comunicativa, per far comprendere come la prevenzione delle infezioni da RSV nel neonato rappresenti una fondamentale offerta cui aderire, visto che si tratta per la prima volta della risposta ad un importante bisogno medico finora insoddisfatto.

### **Prevenzione dell'infezione da RSV nell'adulto e nell'anziano**

Negli ultimi anni si sono intensificati gli studi per rendere disponibili diversi vaccini per la prevenzione delle patologie da RSV nell'adulto a rischio e nell'anziano.

Nello specifico, sono stati sviluppati tre vaccini, di cui due ottenuti con tecniche di DNA ricombinante (vaccini proteici): uno **monovalente (RSV A) adiuvato con sistema adiuvante AS01E** (mescolanza di monofosforil lipide da *S.minnesota*, fosfatidilcolina e estratto di QS-21 da *Quillaia saponaria*); uno **bivalente (RSA a e RSV B) non adiuvato**; e un terzo **monovalente (RSV A) basato sulla tecnica di mRNA** già utilizzata ampiamente per la prevenzione del COVID in epoca pandemica e post-pandemica.

Tutti i vaccini sono stati sperimentati in soggetti di età  $\geq 60$  anni, avendo come risultato primario di efficacia misurato la prevenzione delle patologie delle basse vie respiratorie. Va tuttavia considerato che la valutazione di efficacia ha previsto criteri diversi per i tre vaccini, motivo per il quale una comparazione diretta dei risultati di efficacia presenta rilevanti difficoltà. In ogni caso, **i tre vaccini hanno dimostrato un'efficacia nei confronti delle patologie delle basse vie respiratorie nella popolazione al di sopra dei 60 anni di oltre l'80% nella prima stagione invernale successiva alla vaccinazione con singola dose.**

I dati di efficacia secondari ovviamente variano in funzione del sottogruppo di soggetti considerato e/o del tipo di patologia prevenuto, con **efficacia tendenzialmente superiore quando si considerino soggetti a maggior rischio o patologie più gravi.**

Vi sono tuttavia **alcuni dati ancora non noti**, che si renderanno disponibili nel tempo, con un particolare riferimento alla **durata della protezione** nelle stagioni fredde successive alla prima, e la **possibilità di richiamare la protezione con dosi 'booster'** successive alla prima a diversa distanza di tempo.

Infatti, i dati sulla immunogenicità e soprattutto l'efficacia di una seconda dose di vaccino monovalente adiuvato somministrato a distanza di 1 anno dalla prima dose avevano dimostrato la mancanza di un vero effetto 'booster' in termini di efficacia clinica, e un modesto aumento della immunogenicità, rilevabile soprattutto per quanto riguarda la componente dell'immunità cellulo-mediata. In ogni caso, l'efficacia nella seconda stagione risultava ridotta rispetto a quella rilevata nella prima stagione invernale post-immunizzazione.

**Resta comunque indubitabile che la vaccinazione conferisce una importante protezione, e rappresenta già da ora la risposta ad un rilevante bisogno medico insoddisfatto.**

Dal punto di vista della sicurezza, **i vaccini sono risultati sicuri nelle valutazioni effettuate durante i clinical trials.** Non è stata registrata alcuna differenza significativa tra gruppi di soggetti vaccinati e gruppi placebo. Tre casi di Sindrome di Guillain-Barré sono stati rilevati nei 4 studi registrativi dei vaccini proteici (2 dopo vaccino non adiuvato bivalente, uno dopo vaccino adiuvato monovalente), dei quali resta da delucidare il possibile rapporto di causalità con la vaccinazione.

Un recente **studio di modellizzazione condotto in Germania**, inserito nelle raccomandazioni della Commissione Nazionale per le vaccinazioni tedesca (STIKO), ha stimato un fattore di sotto-notifica delle ospedalizzazioni da RSV di 8-14 volte. Inoltre, ha calcolato il beneficio clinico ed economico della vaccinazione contro RSV nella popolazione ultrasettantacinquenne, con copertura del 40% dei soggetti, dose singola e durata della protezione per due anni, con simulazione prolungata per 5 anni dalla vaccinazione.

I risultati sono stati espressi come **'Number Needed to Vaccinate' (NNV)**, cioè persone da vaccinare per poter evitare una ospedalizzazione o una morte RSV-correlata.

**Senza calcolare il fattore di sottotifica**, il NNV sarebbe di 3.400 persone da vaccinare per evitare un'ospedalizzazione, e 49.000 per evitare una morte, con **1300 ospedalizzazioni e 90 decessi evitati nei soggetti ≥75 anni**.

**Calcolando la sottotifica**, il NNV sarebbe pari a 260-450 persone da vaccinare per evitare un'ospedalizzazione e 3.500-6.200 persone da vaccinare per evitare un decesso. Quindi le **ospedalizzazioni evitate nei 5 anni di introduzione risulterebbero 10.000 – 17.000 e i decessi evitati 730-1.300**.

Il Board del Calendario per la Vita si era già espresso nel mese di gennaio 2024, emanando le proprie raccomandazioni sull'utilizzo dei vaccini contro RSV nella popolazione adulta ed anziana.

Nei mesi successivi, raccomandazioni del tutto analoghe sono state approvate da Stati Uniti, Regno Unito e Germania più recentemente.

Per tali motivi, le stesse raccomandazioni risultano immutate, e sono riportate di seguito, rinviando al documento di gennaio 2024 (<https://www.igienistonline.it/docs/2024/01pp.pdf>) per eventuali ulteriori dettagli.

### **Raccomandazioni di utilizzo dei vaccini anti-RSV nell'adulto**

**Sulla base di quanto finora descritto, il Board del Calendario per la Vita sottolinea come la recente disponibilità di tre vaccini efficaci e sicuri nei confronti delle patologie causate dal virus respiratorio sinciziale rappresenti una opportunità preventiva di grande valore clinico, non essendo stata disponibile finora alcuna valida misura preventiva, e neppure alcuna terapia specifica. In tale ottica, i vaccini contro RSV costituiscono una risposta ad un bisogno medico finora insoddisfatto.**

Nel prossimo futuro sarà importante colmare alcune lacune conoscitive ancora presenti, anzitutto dal punto di vista epidemiologico, per avere dati più numerosi e consistenti sul carico di malattia nel nostro Paese, e quindi avere una possibilità di valutare la esatta dimensione dei casi di malattia prevenibili.

Dovrà essere valutata la persistenza della protezione anche oltre la seconda stagione successiva alla somministrazione dei vaccini, dato che potrà far quantificare un numero di casi prevenibile ancora superiore a quanto evidente oggi. Inoltre, dovranno essere generate evidenze più solide sulla protezione conferita dai vaccini anti-RSV nei soggetti di età ≥80 anni, dal momento che la popolazione di tale fascia d'età arruolata negli studi clinici di fase 3 era esigua, così come il numero di casi di malattia che si sono verificati nella stessa popolazione durante tali studi.

Infine, valutazioni della tecnologia sanitaria (*Health Technology Assessment* o HTA) per i nuovi vaccini potranno chiarire la sostenibilità organizzativa ed economica, ma anche la necessità etica dell'offerta della vaccinazione ai gruppi target.

**Complessivamente, le evidenze di efficacia dei vaccini, insieme alle informazioni ancora da raccogliere, indicano un approccio certamente conservativo ma tuttavia proattivo nella raccomandazione di utilizzo dei nuovi vaccini, in modo che le categorie a maggior rischio (per le quali si può prevedere un rapporto di costo-efficacia più favorevole) siano immediatamente protette, in attesa di eventuali estensioni di raccomandazione sulla base dei dati e delle valutazioni che si renderanno disponibili nei prossimi mesi.**

**Il Board del Calendario della Vita, sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza ad oggi disponibili, e considerando le informazioni attualmente in fase di raccolta sulla durata della protezione conferita dai vaccini anti-RSV, ne raccomanda l'utilizzo ai soggetti di età pari o superiore ai 75 anni, popolazione nella quale è peraltro molto frequente la co-esistenza di condizioni di cronicità che rendono l'infezione da RSV ancora più a rischio di complicanze gravi. Per le stesse motivazioni, raccomanda l'estensione della vaccinazione ai soggetti affetti da patologie croniche di età superiore o uguale ai 60 anni.**

### **Bibliografia essenziale**

1. Staadegaard L, Hviid A, Haaning M, et al. Impact of Seasonal Influenza on Respiratory Virus Epidemiology. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(6): 10.1111/irv.12885.
2. Obando-Pacheco P, Garcia-Garcia J, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis*. 2018;217(9):1356-1364. doi:10.1093/infdis/jiy019.
3. Azzari C, Baraldi E, Bozzola E, Bonanni P, Coscia A, Lanari M, Piacentini G, Mosca F. Epidemiology and prevention of RSV in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021;47:198. doi:10.1186/s13052-021-01148-8.<
4. Haerskjold A, Simoes EAF, et al. The effect of respiratory syncytial virus on health care utilization in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):61-65. doi:10.1097/INF.0000000000000965.
5. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986;140(6):543-546. doi:10.1001/archpedi.1986.02120120039009.
6. Lively JY, Cohn A, et al. Incidence and outcomes of respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):284-286. doi:10.1093/jpids/piy049.
7. Arriola CS, Gerber SI, et al. The burden of RSV among infants in the US. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(5):587-595. doi:10.1093/jpids/piz063.
8. Byington CL, Wright F, et al. The role of RSV in hospitalizations of infants. *Pediatrics*. 2015;135(1) doi:10.1542/peds.2014-2112.
9. Hall CB, Weinberg GA, et al. The epidemiology of RSV infections in children. *Pediatrics*. 2013;132(2) doi:10.1542/peds.2013-0583.
10. Rha B, O'Neill S, et al. RSV epidemiology and healthcare impact. *Pediatrics*. 2020;146(1)doi:10.1542/peds.2019-3611.
11. Openshaw PJM, et al. The immunology of respiratory syncytial virus. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:501-532. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052258.
12. Carvajal JJ, et al. Advances in the understanding of RSV immunity. *Front Immunol*. 2019;10:2152. doi:10.3389/fimmu.2019.02152.
13. Piedimonte G, Perez MK. The role of RSV in respiratory illnesses. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519-530. doi:10.1542/pir.35-12-519.
14. Shi T, et al. Global and regional disease burden of RSV in children. *The Lancet*. 2017;390(10098):946–958. doi:10.1016/S0140-6736(17)30948-8.
15. CDC. RSV in Infants and Young Children. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>
16. Our World in Data: <https://ourworldindata.org/grapher/births-and-deaths-projected-to-2100?time=2015>
17. Organizzazione Mondiale della Sanità. Consultato il 12 aprile 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021853>

18. Organizzazione Mondiale della Sanità. Consultato il 12 aprile 2023. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258705/WHO-IVB-17.11-eng.pdf>.
19. Esposito S et al. *Immunol anteriore*. 2022;13:880368.
20. Zhu Q, et al. *Sci Transl Med*. 2017;9(388). Link doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1928>
21. Rima, Bert, Peter Collins, Andrew Easton, Ron Fouchier, Gael Kurath, Robert A. Lamb, Benhur Lee, Andrea Maisner, Paul Rota, Linfa Wang, and ICTV Report Consortium. 2017. 'ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae', *Journal of General Virology*, 98: 2912-13.
22. Noor, Asif, and Leonard R. Krilov. 2018. 'Respiratory syncytial virus vaccine: where are we now and what comes next?', *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18: 1247-56.
23. NFID. 2016. 'National Foundation for Infectious Diseases, Respiratory Syncytial Virus in Older Adults: A Hidden Annual Epidemic'. <http://www.nfid.org/publications/reports>.
24. Stein, Renato T., Louis J. Bont, Heather Zar, Fernando P. Polack, Caroline Park, Ami Claxton, Gerald Borok, Yekaterina Butylkova, and Colleen Wegzyn. 2017. 'Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis: Incidence of RSV Hospitalization and Mortality', *Pediatric Pulmonology*, 52: 556-69.
25. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, Havers FP. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Jul 21;72(29):793-801.
26. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2023 Jan;17(1):e13031. doi: 10.1111/irv.13031
27. Li, Y., Kulkarni, D., Begier, E., Wahi-Singh, P., Wahi-Singh, B., Gessner, B., & Nair, H. (2023). Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. *Infectious Diseases and Therapy*, 12(4), 1137–1149. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00792-3>
28. Tseng, H. F., L. S. Sy, B. Ackerson, Z. Solano, J. Slezak, Y. Luo, C. A. Fischetti, and V. Shinde. 2020. 'Severe Morbidity and Short- and Mid- to Long-term Mortality in Older Adults Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection', *J Infect Dis*
29. Lieberman, D., Shimoni, A., Shemer-Avni, Y., Keren-Naos, A., Shtainberg, R., & Lieberman, D. (2010). Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia. *Chest*, 138(4), 811-816.
30. Falsey, A. R., and E. E. Walsh. 2006. 'Viral pneumonia in older adults', *Clin Infect Dis*, 42: 518-24.
31. Murata, Y., and A. R. Falsey. 2007. 'Respiratory syncytial virus infection in adults', *Antivir Ther*, 12: 659-70.
32. Walsh, Edward. 2011. 'Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults', *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 32: 423-32.
33. Ma, H. M., Lee, K. P., & Woo, J. (2013). Predictors of viral pneumonia: The need for viral testing in all patients hospitalized for nursing home-acquired pneumonia. *Geriatrics & gerontology international*, 13(4), 949-957.
34. Katsurada, N. et al. The impact of virus infections on pneumonia mortality is complex in adults: a prospective multicentre observational study. *BMC infectious diseases* 17, 755 (2017).
35. Mazur NI, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):e2-e21. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2.
36. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus Prefusion F vaccine. *Cell*. 2023 Jul 20;186(15):3137-3137.e1. doi: 10.1016/j.cell.2023.05.048. PMID: 3778816.

37. Hammitt LL, et al. Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846. doi:10.1056/NEJMoa2113675
38. Muller WJ, et al. Clinical Outcomes of RSV Vaccination in High-Risk Infants. *N Engl J Med.* 2023. doi:10.1056/NEJMc2214773.
39. Kampmann B, et al. Safety and Efficacy of RSV Vaccines: A Clinical Perspective. *N Engl J Med.* 2023. doi:10.1056/NEJMoa2216480.
40. Ares-Gómez, S., Mallah, N., Santiago-Pérez, M.-I., Pardo-Seco, J., Pérez-Martínez, O., Otero-Barrós, M.-T., et al. (2024). Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *The Lancet Infectious Disease*, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00215-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00215-9)
41. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024 | MMWR (cdc.gov).
42. Walsh EE, et al. Efficacy and Safety of a Novel RSV Vaccine in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1465-1477. doi:10.1056/NEJMoa2302210.
43. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Campora L, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, David MP, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
44. Wilson E, et al. Clinical Outcomes Following RSV Vaccination in Pediatric Populations. *N Engl J Med.* 2023;389:2233-2244. doi:10.1056/NEJMoa2303285.
45. Britton A, et al. Trends in Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations: Data from 2024. *MMWR.* 2024;73(32)
46. . doi:10.15585/mmwr.mm7322a1.Robert Koch Institute. STIKO: RSV vaccination for all ≥ 75-year-olds and indication vaccination for 60- to 74-year-olds with risk factors. *Epidemiological Bulletin* 32, 2024

## LE VACCINAZIONI PER I VIAGGIATORI

Il numero dei viaggiatori è in costante aumento e bisogna migliorare la consapevolezza di doversi proteggere dalle malattie infettive anche con le vaccinazioni efficaci che sono disponibili. Gli ambulatori per la medicina dei viaggiatori sono operativi in ogni ASL, ad essi tutti coloro che viaggiano, non solo per turismo, possono fare riferimento. Vengono raccomandate le vaccinazioni in base ai rischi presenti nei diversi paesi e valutate tutte le condizioni del viaggiatore che potrebbero rappresentare non solo un'indicazione alla vaccinazione, ma anche una precauzione o una controindicazione (es. stati di immunocompromissione, co-morbosità, gravidanza, ecc). Il contatto con l'ambulatorio è anche sempre l'occasione per completare le vaccinazioni di routine. La medicina dei viaggiatori dovrà essere maggiormente integrata nel sistema vaccinale e nelle attività della prevenzione. È anacronistica la distinzione tra vaccinazioni obbligatorie e vaccinazioni raccomandate. Solo per due vaccinazioni, quella contro la febbre gialla e quella contro la meningite meningococcica, è richiesto un certificato che ne attesti l'effettuazione.

**La vaccinazione contro la Febbre Tifoide.** Sono disponibili due tipologie di vaccini efficaci e ben tollerati. Uno è composto da batteri vivi attenuati e somministrato per via orale, l'altro contiene il polisaccaride capsulare ed è somministrato per via intramuscolare. Il vaccino orale vivo attenuato è composto da 3 capsule da assumere a giorni alterni, almeno un'ora prima dei pasti. La protezione inizia 7-10 giorni dopo la terza dose. Se necessario

al mantenimento della protezione la vaccinazione è ripetibile ogni 3 anni. La vaccinazione non è indicata nei bambini di età inferiore ai 5 anni. È possibile somministrarlo contemporaneamente ad altre vaccinazioni, inclusi i vaccini vivi contro polio, colera e febbre gialla o con la combinazione morbillo, parotite e rosolia (MPR). Non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Poiché si tratta di un vaccino batterico vivo, non si possono fare cure antibiotiche durante i giorni dell'assunzione delle capsule di vaccino. Il vaccino polisaccaridico viene somministrato per via intramuscolare a partire dai 2 anni di età. La vaccinazione deve essere effettuata almeno 2 settimane prima della potenziale esposizione all'infezione. L'immunità dura circa 3 anni. Questo vaccino può essere co-somministrato con altri vaccini per i viaggiatori come quello contro la febbre gialla, la difterite-tetano-pertosse, la poliomielite, la rabbia, la meningite tetravalente, l'epatite A e B. L'utilizzo di questo vaccino durante la gravidanza non è raccomandato.

### **Bibliografia essenziale**

- 1) WHO. Guidelines on the quality, safety and efficacy of typhoid conjugate vaccines. 2020. Disponibile su: [https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/call-for-comments/tcv-recommendations-final-3-april-2020.pdf?sfvrsn=f0fabdc9\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/call-for-comments/tcv-recommendations-final-3-april-2020.pdf?sfvrsn=f0fabdc9_4)
- 2) Levine MM. Typhoid fever vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012:812-36
- 3) Masuet-Aumatell C, Atouguia J. Typhoid fever infection - Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. Travel Med Infect Dis. 2021; 40:101946

**La vaccinazione contro il colera.** Il vaccino disponibile è vivo attenuato e va assunto per via orale come sospensione in acqua minerale naturale ed è raccomandato per adulti e bambini > 2 anni di età. Si tratta di un vaccino orale monodose (assunto come sospensione in acqua immediatamente dopo la preparazione) che produce una risposta protettiva in tempi molto rapidi. Gli anticorpi vibriocidi compaiono in circolo già 10 giorni dopo la vaccinazione conferendo immediata protezione.

Gli studi finora effettuati hanno dimostrato che, rispetto al braccio del placebo, i vaccinati conservano titoli significativamente maggiori sia a 90 sia a 180 giorni (European Medicines Agency, 2020). E' necessario completare l'immunizzazione almeno una settimana prima dell'esposizione al rischio. Tale vaccino è controindicato in soggetti con immunodeficienza congenita o acquisita, o che ricevono farmaci o trattamenti immunosoppressori. Si deve evitare la somministrazione concomitante con agenti antibatterici e/o cloroquina, perché possono ridurre la protezione contro il colera. Devono essere evitati gli antibiotici per via orale o parenterale nei 10 giorni successivi alla vaccinazione.

La vaccinazione può essere co-somministrata a distanza di 2 ore dal vaccino antitifico orale. Non sono riportate significative interazioni con altri vaccini. La vaccinazione è raccomandata per tutti coloro che, per motivi diversi (viaggiatori, operatori umanitari, rifugiati, viaggiatori avventurosi) devono viaggiare verso paesi o aree dove il colera è ancora endemico. Il vaccino anticolerico è indicato anche per coloro che presentano fattori di

rischio che predispongono alle malattie a trasmissione fecale-orale, in particolare nei bambini piccoli e nei giovani; nelle persone più suscettibili alla diarrea rispetto ad altre; nei soggetti con ipocloridria e acloridria per fattori genetici o nutrizionali; oppure che hanno subito un intervento chirurgico allo stomaco o che assumono farmaci inibitori dell'acidità gastrica.

## **Bibliografia essenziale**

- 1) Clemens JD, Desai SN, Qadri F et al. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM (editors). Vaccines. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2017:185-97
- 2) Gabutti G, Rossanese A, Tomasi A, Giuffrida S, Nicosia V, Barriga J, Florescu C, Sandri F, Stefanati A. Cholera, the Current Status of Cholera Vaccines and Recommendations for Travellers. Vaccines (Basel). 2020; 8:606
- 3) McCarty J, Bedell L, De Lame PA, Cassie D, Lock M, Bennett S, Haney D. Update on CVD 103-HgR single-dose, live oral cholera vaccine. Expert Rev Vaccines. 2022; 21:9-23

**La vaccinazione contro la febbre gialla.** Il vaccino utilizzato in Italia si presenta sotto forma di polvere e solvente per sospensione iniettabile [polvere in un flaconcino (dose da 0,5 ml) + solvente in una siringa pre-riempita (dose da 0,5 ml con o senza ago)]. Il vaccino contiene virus della febbre gialla ceppo 17D-204 (vivo, attenuato) alla concentrazione non inferiore a 1000 UI. Il vaccino viene somministrato per via sottocutanea attraverso una singola iniezione da 0,5 ml negli adulti e nei bambini dai 9 mesi di età. La vaccinazione contro la febbre gialla non è generalmente raccomandata nei bambini di età compresa tra 6 e 9 mesi ad eccezione di circostanze specifiche ed in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili. In tal caso la dose è la stessa utilizzata per i bambini di età superiore a 9 mesi e per gli adulti. Il vaccino viene iniettato nello strato appena sotto la cute, ma può essere somministrato per via intramuscolare se tale via di somministrazione è per qualche motivo raccomandata. Deve essere somministrato almeno dieci giorni prima di esporsi al rischio di infezione da febbre gialla. Una singola dose primaria di vaccino febbre gialla fornisce un'immunità sostenuta e una protezione permanente contro la malattia da febbre gialla e, quindi, non è necessaria una dose di richiamo. Non vi sono evidenze che i vaccini inattivati interferiscano con la risposta immunitaria al vaccino contro la febbre gialla. Pertanto, i vaccini inattivati possono essere somministrati contemporaneamente o in qualsiasi momento prima o dopo la vaccinazione per la febbre gialla. ACIP raccomanda di somministrare il vaccino contro la febbre gialla, se necessario, contemporaneamente ad altri vaccini virali vivi. In alternativa si deve attendere 30 giorni tra le vaccinazioni, poiché la risposta immunitaria a un vaccino virale vivo potrebbe essere compromessa se somministrato entro 30 giorni da un altro vaccino virale vivo. In particolare il vaccino contro il tifo orale Ty21a, un vaccino batterico vivo, può essere somministrato contemporaneamente o in qualsiasi intervallo prima o dopo il vaccino contro la febbre gialla, mentre non vi sono dati sulla risposta immunitaria al vaccino per il colera orale vivo attenuato. Le principali precauzioni alla somministrazione del vaccino anti-febbre gialla sono l'età, il funzionamento del sistema immunitario, la gravidanza e l'allattamento. Costituiscono precauzione alla somministrazione del vaccino l'età compresa tra 6 e 9 mesi (a causa di un paio di casi riportati di sindrome neurotropica) e l'età superiore a 60 anni (per il rischio crescente di sindrome sia neuro- sia

viscerotropica). Queste complicanze potenzialmente molto gravi sono state descritte esclusivamente in caso di prima vaccinazione e, pertanto, la cautela riguarda solo viaggiatori ultrasessantenni mai vaccinati prima per la febbre gialla.

### **Bibliografia essenziale**

- 1) Gershman MD, Staples JE. Yellow Fever. In: Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel. Oxford University Press, New York 2019. Disponibile su: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/yellow-fever> (ultimo accesso aprile 2023)
- 2) Monath TP, Gershman M, Staples JE, Barrett AD. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstien WA, Offit PA (eds). Vaccines, 6th edition 2013, Elsevier Saunders, Philadelphia, 870-968
- 3) World Health Organization. Vaccines and vaccination against yellow fever WHO Position Paper. June 2013, Weekly Epidemiological Record 88:269-84

**La vaccinazione contro la rabbia.** Sono disponibili due vaccini uno coltivato su cellule purificate di embrione di pollo (in sigla PCECV) e l'altro in coltura su cellule Vero (PVRV). Si tratta di vaccini inattivati liofilizzati. Non vi sono limiti di età per la somministrazione del vaccino, che va iniettato preferibilmente per via intramuscolare nel deltoide o nella faccia antero-laterale della coscia. La somministrazione intramuscolare porta alla produzione di anticorpi neutralizzanti virtualmente nel 100% dei soggetti riceventi. Nel 95% di essi i titoli rimarranno su livelli protettivi per tutta la vita del soggetto immunizzato. Soggetti immunocompetenti immunizzati con un ciclo di base di vaccino anti-rabbico rispondono prontamente e molto bene ad una eventuale dose di richiamo (qualora fosse necessaria) indipendentemente dal tempo trascorso. Il dosaggio ed il calendario standard della vaccinazione anti-rabbica in pre-esposizione (PrEP), indipendentemente dall'età del ricevente, consiste in tre dosi complessive di 1.0 mL ciascuna, al giorno 0, al giorno 7, e in un giorno qualsiasi tra il 21° e il 28° dalla prima dose.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, nell'ultimo lavoro di revisione sulla vaccinazione anti-rabbica, ha formalmente autorizzato un calendario vaccinale molto più snello, che consiste di sole due dosi, somministrate per via intramuscolare (1.0 mL ciascuna) al giorno 0 e in un giorno qualsiasi tra il 7° e il 28° giorno dalla prima, con la raccomandazione di avvicinarsi quanto più possibile alle 4 settimane di separazione tra le dosi. Questo calendario semplificato, recentemente inserito anche in scheda tecnica del vaccino PCECV e a breve anche in quella del PVRV, rende fattibile la vaccinazione anti-rabbica anche per i viaggiatori dell'ultimo minuto, senza perdere in efficacia.

Essa, tuttavia, va riservata solamente a coloro, come i viaggiatori, che sono esposti ad un rischio contenuto di infezione da virus della rabbia. Non può, invece, essere presa in considerazione per chi sia esposto ad un rischio elevato, come ad esempio i veterinari o coloro che lavorano in laboratorio con il virus della rabbia e che possono essere esposti ad esso anche attraverso la via inalatoria. Qualsiasi ritardo nella somministrazione di una dose di vaccino non giustifica la ripresa del ciclo vaccinale dall'inizio, ma esso va continuato dal punto in cui era stata lasciata. Gli anticorpi anti-rabbia compaiono in circolo circa 14 giorni dopo la prima dose di vaccino. Nei soggetti immunocompetenti non è necessario titolare gli anticorpi

dopo aver completato la vaccinazione perché il tasso atteso di sieroconversione è virtualmente del 100%. Addirittura, per i viaggiatori esposti a rischio ma che partono prima di riuscire a completare anche il ciclo più accelerato possibile di PrEP, è preferibile somministrare un'unica dose di vaccino (piuttosto che nessuna) e raccomandare l'esecuzione della seconda (che completa comunque il ciclo) quanto prima al rientro dal viaggio (WHO, 2018). A questi soggetti va, però, specificato che, nella malaugurata ipotesi di essere morsi proprio durante quel viaggio, essi non possono considerarsi immunizzati e, dunque, devono essere gestiti con le indicazioni per la profilassi post-esposizione (PEP) dei non immuni, compresa l'eventuale necessità della somministrazione delle specifiche immunoglobuline anti-rabbia (RIG).

### **Bibliografia essenziale.**

- 1) World Health Organization. Rabies vaccines WHO position paper – April 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018;16(93):201-20
- 2) Rupprecht CE, Nagarajan T, Ertl H. Rabies vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2018:918-42
- 3) Steffen R, Hamer DH. High time to prioritize rabies prevention-a new paradigm. *J Travel Med*. 2020;27: taaa173

**La vaccinazione contro l'encefalite da zecche.** Si tratta di un vaccino prodotto a partire da virus coltivati in fibroblasti di pollo, inattivato. In confezione singola, in siringa pre-riempita contenente 0,5/0,25 mL, rispettivamente per individui >16 anni e per individui da 1-16 anni di età. Il calendario vaccinale prevede per entrambi i tipi di vaccino 3 dosi, al tempo 0, 1-3 mesi, 5-12 mesi. Un calendario accelerato, che conferisce rapida protezione a breve termine, prevede la somministrazione della seconda dose due settimane dopo la prima: la risposta anticorpale protettiva risulta comunque superiore al 90%, sia in età pediatrica sia negli adulti. Se per qualsiasi motivo il calendario vaccinale non dovesse essere rispettato, la vaccinazione non va ricominciata dall'inizio, ma va portata avanti dal punto in cui era stata interrotta. Il tasso atteso di sieroconversione con la scheda standard è per tutti del 98-100%. C'è buona evidenza che la protezione riguardi tutti e tre i sierotipi. Per tutti coloro che continuano a essere esposti al rischio, si raccomanda una dose di richiamo 3 anni dopo il completamento del ciclo base e, successivamente, ogni 5 anni (per soggetti di età ≤60 anni) o ogni 3 anni a partire dai 60 anni, per la risposta più debole conseguente all'immunosenescenza. Non ci sono dati formali sull'uso di questo vaccino nei soggetti immunocompromessi e nelle donne in gravidanza; tuttavia, per analogia con altri vaccini inattivati, non si prevedono a priori controindicazioni particolari al suo uso in queste categorie di viaggiatori. Il vaccino inattivato contro la TBE può essere co-somministrato nella stessa seduta con altri vaccini, mantenendo la regola dell'utilizzo di arti diversi o, nell'impossibilità di farlo, del distanziamento di almeno 2,5 cm tra le sedi di somministrazione di vaccini diversi.

## Bibliografia essenziale

- 1) Steffen R. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in international travellers to Western/Central Europe and conclusions on vaccination recommendations. *J Travel Med* 2016;23(4): taw018
- 2) Hombach J, Barrett ADT, Kollaritsch H. Tick-borne encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier, Philadelphia 2018, pp. 1095-113
- 3) Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis. *Eur J Neurol* 2017;24(10):1214-e61

**La vaccinazione contro l'encefalite giapponese.** Nell'Unione Europea vi è un solo vaccino disponibile per la prevenzione dell'encefalite giapponese (JE). Si tratta di un vaccino inattivato prodotto su cellule Vero e adsorbito su idrossido di alluminio, che fa da adiuvante, migliorandone l'immunogenicità. Si presenta in confezione singola, in siringa pre-riempita contenente 0,5/0,25 mL, rispettivamente per individui >3 anni e da 2-36 mesi di età. Il vaccino è somministrabile a partire dai 2 mesi di vita compiuti e va iniettato preferibilmente per via intramuscolare. In alternativa, in soggetti che presentano un aumentato rischio emorragico, si può somministrare per iniezione sottocutanea profonda. Il calendario vaccinale prevede due dosi a distanza di 28 giorni. Un calendario accelerato, costituito sempre da due dosi, la prima al giorno 0 e la seconda al giorno 7, è formalmente autorizzato per tutti i soggetti di età compresa tra i 18 e i 64 anni. La risposta anticorpale non risulta dissimile da quella ottenuta con il calendario standard. Con entrambi i calendari, la vaccinazione dovrebbe essere completata almeno una settimana prima della potenziale esposizione al virus dell'encefalite giapponese. Se per qualsiasi motivo il calendario base (e gli eventuali richiami successivi) non dovesse essere completato nel tempo previsto, la vaccinazione non va ricominciata dall'inizio, ma va continuata dal punto in cui è stata interrotta. Il tasso atteso di sieroconversione è del 98%, significativamente più basso (65%) nei soggetti sopra i 70 anni di età. Tipicamente il titolo anticorpale diminuisce (fino a scomparire) entro un paio di anni (da qui la necessità dei richiami), ma perdura significativamente elevato per circa 5 anni in coloro che in precedenza sono stati vaccinati per l'encefalite da zecche. Non ci sono dati formali sull'uso di questo vaccino nei soggetti immunocompromessi e nelle donne in gravidanza. Tuttavia, per analogia con altri vaccini inattivati, non si prevedono a priori controindicazioni particolari al suo uso in queste categorie di viaggiatori. Il vaccino inattivato contro la JE può essere senza dubbio co-somministrato con il vaccino contro l'epatite A e con quello contro la rabbia.

## Bibliografia essenziale

- 1) WHO. Japanese encephalitis vaccines. WHO position paper 2015. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9009-69-88> (ultimo accesso: aprile 2023)
- 2) Halstead SB, Hills SL, Dubischar-Kastner K. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2018, pp. 511-48

**La vaccinazione contro la dengue.** E' disponibile un nuovo vaccino a virus vivo attenuato, tetravalente TAK 003.

Il vaccino è indicato a partire dai 4 anni di età con una schedula a due dosi di cui la seconda da somministrarsi ad almeno 3 mesi dalla prima. I risultati del *follow-up* a 4,5 anni di uno studio di fase 3 randomizzato e controllato sull'efficacia e sicurezza a lungo termine ha dimostrato che il vaccino TAK-003 è sicuro ed efficace verso i 4 sierotipi di virus dengue in soggetti sieropositivi e verso i sierotipi DENV-1 e DENV-2 in soggetti sieronegativi. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ritiene che la vaccinazione contro la dengue debba essere considerata parte di una strategia integrata di controllo della patologia che includa anche il controllo dei vettori, un adeguato *case-management* ed una adeguata educazione e coinvolgimento della popolazione. Secondo l'OMS il vaccino TAK-003 non previene tutti casi di dengue e non ne raccomanda l'uso in aree con un livello di trasmissione basso-moderato. L'OMS ritiene utile l'uso del vaccino TAK-003 per i viaggiatori residenti in aree non endemiche precedentemente infettati da qualsiasi sierotipo che si rechino in zone endemiche. L'OMS ritiene che il beneficio di questa vaccinazione possa essere inferiore per i viaggiatori sieronegativi, che dovrebbero essere informati sulla possibile mancanza di protezione verso i sierotipi DENV-3 e DENV-4.

Pertanto la disponibilità del vaccino TAK-003 (a virus vivo attenuato, tetravalente) rappresenta un nuovo strumento per contrastare questa patologia, anche se le raccomandazioni per il suo utilizzo non sono uniformi.

La dengue non è ad oggi una malattia endemica in Italia: la vaccinazione non è da considerare per la popolazione generale. Il vaccino non è raccomandato routinariamente a tutti i viaggiatori. Il vaccino può essere raccomandato per viaggi in aree endemiche o con epidemia in atto, soprattutto per i viaggiatori già sieropositivi per dengue e per i viaggiatori abituali. Il vaccino può comunque essere preso in considerazione per tutti i viaggiatori diretti in aree endemiche o con epidemia in atto, indipendentemente dallo status sierologico (informando adeguatamente il viaggiatore che l'efficacia è inferiore nel sieronegativo rispetto al sieropositivo).

Se non fosse possibile completare il ciclo vaccinale di due dosi prima della partenza, è comunque raccomandabile la somministrazione almeno della prima dose, ricordando al viaggiatore che per l'inizio della protezione sono necessarie due settimane. La seconda dose, se non eseguita prima della partenza, va effettuata non prima di tre mesi e auspicabilmente entro 12 mesi dalla prima. Per le controindicazioni si fa riferimento a quanto usualmente indicato per tutti i vaccini vivi attenuati.

### **Bibliografia essenziale**

- 1) WHO. Dengue update, <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
- 2) ECDC. 12-month dengue virus disease case notification rate per 100,000 population, March 2023-February 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/12-month-dengue-virus-disease-case-notification-rate-100-000-population-march>
- 3) WHO position paper on dengue vaccines – 3 MAY 2024, 99th YEAR / No 18, 2024, 99, 203–224 <http://www.who.int/wer>

- 4) Tricou V, Yu D, Reynales H, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024;12:e257-e270
- 5) Wilder-Smith A. TAK-003 dengue vaccine as a new tool to mitigate dengue in countries with a high disease burden. *Lancet Glob Health*. 2024; 12:e179-e180
- 6) Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, et al. Dengue. *Lancet*. 2024; 403:667-82.
- 7) TAK-003 RCP. Su: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162411/anx\\_162411\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162411/anx_162411_it.pdf)

**La vaccinazione contro la Chikungunya.** In USA da novembre 2023 e in EU da giugno 2024 è stato registrato il primo vaccino per la prevenzione della Chikungunya, che sarà quindi a breve autorizzato dalle autorità regolatorie dei singoli Paesi Europei, Italia inclusa. Si tratta di un vaccino vivo attenuato per delezione di alcuni geni non strutturali del virus Chikungunya, genotipo East Central South African (ECSA). L'approvazione è stata in gran parte basata sui risultati di uno studio controllato verso placebo che ha valutato l'immunogenicità e la sicurezza di una sola dose del vaccino negli adulti a partire da 18 anni. L'impiego di un endpoint biologico si è reso necessario ed è stato autorizzato a causa delle difficoltà di impiegare endpoints clinici, data la imprevedibilità delle epidemie di questa patologia, ma, al tempo stesso, considerando le significative implicazioni per la salute pubblica globale di un tale vaccino. L'efficacia è stata perciò desunta dal titolo degli anticorpi neutralizzanti specifici post-vaccinazione. A 28 giorni dalla vaccinazione, il 98,9% dei vaccinati aveva titoli anticorpali sopra la soglia considerata protettiva. A 12 mesi e 24 mesi, i titoli anticorpali al di sopra della soglia persistevano rispettivamente nel 99,5% e nel 97,1% dei vaccinati, senza differenza significativa tra gli individui di età inferiore o superiore ai 65 anni di età. Uno studio post-marketing dovrà confermare l'efficacia di campo, ma gli anticorpi indotti dal vaccino hanno comunque mostrato capacità protettiva in studi di challenge condotti su animali, così come cross-neutralizzazione verso gli altri genotipi del virus, oltre l'ECSA. Essendo vivo attenuato, questo vaccino è controindicato negli immunodepressi. Un secondo vaccino, inattivato, è in fase di valutazione regolatoria in USA ed EU.

### **Bibliografia essenziale**

- 1) European Medicine Agency - <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-adults-chikungunya#:~:text=EMA%20has%20recommended%20granting%20a,given%20as%20a%20single%20dose>
- 2) Schneider M et al. - Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10394):2138-2147
- 3) Roques P et al. - Effectiveness of CHIKV vaccine VLA1553 demonstrated by passive transfer of human sera. *JCI Insight*. 2022;7(14): e160173

## ***Il Board del Calendario per la Vita***

## **Board del Calendario per la Vita**

**Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI), Presidente Prof.ssa Roberta Siliquini**

**Società Italiana di Pediatria (SIP), Presidente Prof.ssa Annamaria Staiano**

**Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Presidente Dr Antonio D'Avino**

**Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), Segretario Generale Dr Silvestro Scotti**

**Società Italiana di Medicina Generale e Cure Primarie (SIMG), Presidente Dr Alessandro Rossi**

**Coordinamento Scientifico Board del Calendario per la Vita, Prof. Paolo Bonanni**

**(Componenti Board Tecnico-Scientifico: Angela Amodeo, Chiara Azzari, Marino Barretta, Elena Bozzola, Pietro Buono, Paolo Castiglia, Michele Conversano, Mariangela Elefante, Giovanni Gabutti, Giancarlo Icardi, Mirene Anna Luciani, Pasquale Giuseppe Macrì, Tommasa Maio, Tecla Mastronuzzi, Luigi Nigri, Aurelio Occhinegro, Caterina Pastori, Gianmarco Rea, Bruno Ruffato, Rocco Russo)**

**Il Board ringrazia i Colleghi della Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM) Dr Andrea Rossanese, Dr Alberto Tomasi e Dr Sandro Giuffrida per la collaborazione alla redazione del capitolo sulle vaccinazioni dei viaggiatori**