RAZIONALE CALENDARIO PER LA VITA - 3° EDIZIONE 2016

Dopo due anni dalla seconda edizione del 2014, il Calendario per la Vita si rinnova ed aggiorna.

La collaborazione sempre più consolidata tra Società Scientifiche che si occupano, tra i loro temi più rilevanti, di vaccinazioni (Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica - SItI, e Società Italiana di Pediatria - SIP) e le più importanti Federazioni che rappresentano le cure primarie per il bambino (FIMP - Federazione Italiana Medici Pediatri) e per l'adulto (FIMMG - Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) attraverso l'elaborazione condivisa di una proposta di calendario per tutte le età della vita, ha costituito un'indubbia novità nel panorama del rapporto tra mondo scientifico ed istituzioni nello scorso quadriennio.

La originalità di questo approccio e la rilevanza delle proposte del Board del Calendario della Vita sono divenute sempre più evidenti dal 2012 (anno della prima proposta di Calendario) ad oggi. Esse sono divenute paradigma di riferimento riconosciuto non solo dagli esperti nel settore, ma anche a livello istituzionale, tanto da diventare elemento ispiratore per proposte di nuovi calendari vaccinali sia a livello di molte Regioni, sia a livello nazionale. Le proposte del Calendario hanno inteso fornire indicazione sulle opportunità di immunizzazione della popolazione basate sulle più recenti novità scientifiche, cercando di contribuire a colmare la finestra temporale che in tutta Europa intercorre tra l'autorizzazione all'immissione in commercio dei nuovi vaccini, e il momento in cui essi sono applicati in programmi di vaccinazione di routine. Un lavoro scientifico pubblicato tre anni fa (Blank P et al, *Vaccine* 2013) aveva infatti rilevato come il tempo che intercorre tra l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo vaccino e il suo inserimento nei programmi di immunizzazione routinaria è mediamente di oltre 6 anni per i vaccini che vengono infine riconosciuti come meritevoli di applicazione universale. Sempre più ciò indica la necessità di lavorare su protocolli condivisi per generare in tempi ragionevoli valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA) che sostengano le decisioni di applicare o rinviare l'introduzione di una nuova vaccinazione, creando e consolidando una rete di esperti delle varie discipline necessarie alla predisposizione di tali documenti.

Forti di due anni di ulteriori risultati di sanità pubblica ottenuti grazie a vaccini vecchi e nuovi, rinnoviamo la nostra convinzione che le vaccinazioni sono “la più importante scoperta medica mai effettuata dal genere umano” (Organizzazione Mondiale della Sanità) e che il loro profilo di efficienza nell’utilizzo delle scarse risorse disponibili in campo sanitario trova pochi analoghi in altri settori di spesa.

Paradossalmente, in un’epoca in cui vediamo concretizzarsi la prospettiva di prevenire la quasi totalità di alcune tra le più temibili patologie (si pensi alle meningiti batteriche o ai cancri correlati all’HPV, quali esempi più recenti), ci troviamo ad affrontare una crisi comunicativa e di fiducia nelle vaccinazioni senza precedenti: il termine inglese *‘Vaccine Hesitancy’* (traducibile in italiano come ‘perplessità sui vaccini’) è divenuto oggetto di continuo dibattito tra gli operatori di sanità pubblica, i pediatri e i medici di famiglia.

Di fronte a questa difficoltà, qualcuno propone una ‘onorevole ritirata’: cercare di salvare il salvabile, non introdurre alcuna nuova vaccinazione finché non si siano raggiunti gli obiettivi di copertura per le ‘vecchie vaccinazioni’ (come morbillo, parotite, rosolia), assecondare quei genitori che temono, in conseguenza di informazioni anti-scientifiche e prive di qualsiasi fondamento razionale, che il loro bambino sia troppo piccolo per esser immunizzato, consentendo di derogare dall’epoca in cui si raccomanda di iniziare il calendario di immunizzazione, con ciò esponendo il piccolo a rischi gravi di malattie particolarmente pericolose nella prima infanzia (come pertosse e patologie pneumococciche).

Noi riteniamo, al contrario, che la risposta a questo problema sia da ricercare nell’evidenza scientifica, nelle corrette pratiche di sanità pubblica, e in un paziente lavoro di creazione di una cultura delle vaccinazioni dal basso. Non va dimenticato, infatti, che fin dall’inizio il Calendario per la Vita ha voluto fornire alla popolazione e agli operatori sanitari chiare indicazioni su quanto le vaccinazioni siano importanti per la salute individuale e collettiva, dalla nascita fino all’età anziana, colmando anzitutto in modo autorevole un debito informativo su tutto ciò che la ricerca in campo vaccinale ci mette a disposizione, e che è supportato per il suo utilizzo da chiare evidenze. Molti di noi si stanno impegnando in iniziative di sostegno alla cultura delle vaccinazioni attraverso progetti formativi nelle scuole, servizi di consulenza telefonica per la popolazione, progetti di formazione per personale sanitario anche mediante formazione a distanza, per citare solo alcune delle più rilevanti attività intraprese.

E’ inoltre importante ribadire anche il ruolo di sostegno professionale che la pubblicazione delle proposte del Calendario rappresenta per il personale sanitario. Riprendendo quanto già riportato in occasione della presentazione della versione del 2014, il dettato normativo della Legge 8

novembre 2012 n. 189 all'articolo 3, postula - a tutela di ogni professionista sanitario - un'efficace scriminante laddove prevede che "*l'esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve*". In buona sostanza, seguendo le indicazioni del Calendario, in caso di accertata responsabilità professionale, si risponderà esclusivamente per colpa grave. Tale disposizione costituisce ulteriore stimolo per le Società Scientifiche che, nel produrre indicazioni ed indicare *good practices,* pongono in essere un'efficace azione di prevenzione di tutela giudiziaria per tutti i professionisti delle vaccinazioni. L'aggiornamento delle indicazioni del Calendario a due anni dall'ultima edizione rappresenta anche in questo campo una opportuna iniziativa che mira a fornire agli operatori a qualunque titolo coinvolti nella attività vaccinali l'aggiornamento delle migliori pratiche professionali.

Inoltre, è nostra intenzione allargare gli ambiti di intervento del Calendario per la Vita e passare dalla attuale attività di promozione di un calendario vaccinale con una condivisa promozione delle vaccinazioni di comprovata efficacia e sicurezza e buon rapporto costo efficacia, ad una attività che tenga conto anche della modalità pratica di offerta delle vaccinazioni. A questo riguardo, in considerazione di quanto contenuto nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2016-2018, riteniamo di poter proporre modelli di erogazione delle vaccinazioni in cui la Pediatria di famiglia possa essere coinvolta non solo nella promozione, ma anche nell'effettuazione delle vaccinazioni, ovviamente considerando la flessibilità necessaria alle diverse realtà organizzative regionali.

Abbiamo anche deciso di intraprendere due importanti nuove iniziative, che vedranno la luce successivamente alla presente tradizionale proposta di aggiornamento del calendario delle vaccinazioni raccomandate: la prima intende affrontare i temi del consenso e del dissenso alle vaccinazioni, la seconda prevede la predisposizione di un manuale pratico (da aggiornare con continuità) sugli aspetti organizzativi della somministrazione delle vaccinazioni (ad esempio, tema della co-somministrazione dei vaccini, "best practices" organizzative dell'offerta delle vaccinazioni, etc.). Speriamo, con queste nuove idee, di contribuire ancora di più alla formazione ed informazione di tutti gli operatori a diverso titolo coinvolti nelle vaccinazioni, affinché con convinzione ed entusiasmo comunichino alla popolazione l'importanza della prevenzione vaccinale come misura fondamentale per un presente ed un futuro in salute.

Calendario Vaccinale per la Vita 2016 (SItI, SIP, FIMP, FIMMG)

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

Vaccino	0gg - 30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	Σ	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTPaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV				
Epatite B	EpB - EpB*	EpB		EpB*			EpB						3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	^^PCV			PCV/PPV			PCV	
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR			oppure	MPR	oppure MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)	
Varicella									V		MPR + V				
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato			MenACWY coniugato 1 dose			
Meningococco B		Men B	Men B		Men B			Men B	Men B			Men B	Men B		
HPV												HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino ad età massima in scheda tecnica			
Influenza						Influenza**						1 dose all'anno		1 dose all'anno	
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus##													
Epatite A									EpA###			EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)	

- Cosomministrare nella stessa seduta
- Somministrare in seduta separata
- Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate
- Vaccini per categorie a rischio

Combinato

IPV = vaccino antipolio inattivato

Ep B = vaccino contro il virus dell'epatite B

Hib = Vaccino contro *Haemophilus influenzae* tipo b

DTPa = vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare

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

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

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

MPR = Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia

V = Vaccino contro la varicella

PCV= Vaccino pneumococcico coniugato

PPV = Vaccino pneumococcico polisaccaridico puro

MenC = Vaccino contro il meningococco C coniugato

MenB = Vaccino contro il meningococco B

HPV = Vaccino contro i papilloma virus

Influenza = Vaccino contro l'influenza stagionale

Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus

Ep A = vaccino contro il virus dell'epatite A

Note:

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

*^ Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire uno schema di inserimento della vaccinazione anti-meningococco B. La sequenza di vaccinazione raccomandata è la seguente (i giorni sono ovviamente indicativi e non cogenti):

- Esavalente + Pneumococco ad inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita)
- Meningococco B dopo 15 giorni (76° giorno)
- Meningococco B dopo 1 mese (106° giorno)
- Esavalente + Pneumococco dopo 15 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)
- Meningococco B dopo 1 mese, ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)
- Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti
- Meningococco B al 13° mese
- Meningococco C, sempre dopo il compimento dell'anno di vita
- Somministrazione di MPR o MPRV in possibile associazione con meningococco C o meningococco B, in funzione dei diversi calendari regionali (vedi schema per possibili combinazioni)

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

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

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

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

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

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

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

°) Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente e nove-valente tra 9 e 14 anni; vaccino quadrivalente tra 9 e 13 anni), tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente e nove-valente) nelle età successive. Per accelerare la campagna di prevenzione, è raccomandata una strategia multi coorte nelle femmine, estensione a una coorte di adolescenti maschi, e comunque il co-pagamento (*social-price*) per le categorie senza offerta gratuita.

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

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

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

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

Calendario Vaccinale per la Vita 2016: cambiamenti dalla versione precedente (colore)

Vaccino	0gg - 30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese		6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTPaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni e in gravidanza		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV				
Epatite B	EpB - EpB*	EpB		EpB*			EpB						3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dorsi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV		PCV			PCV	^^PCV			PCV/PPV			PCV	
MPRV								MPRV			MPRV				
MPR								MPR			oppure	MPR	oppure MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)	
Varicella									V		MPR + V				
Meningococco C								Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato			MenACWY coniugato 1 dose			
Meningococco B			Men B	Men B	Men B			Men B	Men B			Men B	Men B		
HPV												HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino ad età massima in scheda tecnica			
Influenza						Influenza°°						1 dose all'anno		1 dose all'anno	
Herpes Zoster															1 dose#
Rotavirus		Rotavirus## (da 6ª settimana di vita)													
Epatite A									EpA###			EpA###		2 dosi (0-6-12 mesi)	

Raccomandazioni presenti nella precedente versione

Le Novità

Opzioni di co-somministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate

Vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse

Il ciclo di base per le vaccinazioni contro Difterite, Tetano e Pertosse consiste di 3 dosi a 3°, 5° e 11-13° mese di vita. Per mantenere l'efficacia della vaccinazione DTPa, la cui quarta dose è stata eseguita a 5-6 anni, insieme alla quarta dose di vaccino antipolio inattivato (IPV), **è necessario eseguire richiami periodici.** Nel caso della eventuale interruzione di qualsiasi ciclo vaccinale non bisogna iniziare nuovamente lo stesso ciclo o somministrare dosi aggiuntive di vaccino. Tale indicazione vale per qualsiasi altro vaccino, e non solo per DTP.

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. E' 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. 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 solo come richiamo e non per la vaccinazione primaria. La formulazione tipo adulto (dTpa) può essere usata già a partire dai 4 anni, a condizione che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.

In commercio esiste anche un vaccino **dT** (chiamato vaccino difterite e tetano tipo adulti), nel quale mancano gli antigeni della pertosse.

La **tempistica** con la quale **il vaccino dTpa** va somministrato, è **ogni 10 anni** per tutta la vita, ma **la prima dose viene raccomandata a 12 anni,** cioè 7-8 anni dopo la quarta dose di vaccino DTPa. Si tratta di un vaccino che può essere usato solo come richiamo. Gli adulti con anamnesi incerta per una serie completa di vaccinazione primaria con vaccini contenenti anatossina difterica e anatossina tetanica dovrebbero iniziare o completare una serie di vaccinazione primaria. In soggetti mai vaccinati o in assenza di opportuna certificazione vaccinale, usare il vaccino dT per le prime due dosi, il vaccino dTpa per la terza dose. 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 visita per il rinnovo della patente rappresenta una occasione opportuna temporalmente congrua (cadenza decennale) e sincrona col richiamo vaccinale che potrebbe essere utilizzata per incrementare la pratica della vaccinazione.

Dal momento che nelle popolazioni ad elevata copertura vaccinale nell'infanzia si rileva costantemente un aumentato rischio di infezioni pertussiche nei lattanti (con trasmissione perlopiù intra-familiare), è raccomandata particolare attenzione alla rivaccinazione di tutti i familiari che abbiano stretto contatto con il lattante, preferibilmente nei mesi che precedono il parto (cosiddetta "strategia del bozzolo" o "*cocoon strategy*").

Recenti dati scientifici dimostrano l'importanza di offrire la vaccinazione contro la pertosse mediante somministrazione di una dose di vaccino dTpa alle donne in gravidanza, al fine di permettere il trasferimento di anticorpi attraverso la placenta e consentire così una efficace protezione in epoca precedente al completamento della immunizzazione nel bambino piccolo, particolarmente a rischio di forme gravi, talora mortali di malattia. Le raccomandazioni internazionali (CDC statunitensi e sanità pubblica britannica) prevedono la immunizzazione fortemente raccomandata tra la 27° e la 36° settimana di gravidanza. Si raccomanda analoga vaccinazione per le donne in gravidanza in Italia.

Vaccinazione contro la poliomielite

Tutti i vaccini oggi a disposizione nel nostro Paese sono inattivati e potenziati.

Questo vaccino **deve essere somministrato con un ciclo a 4 dosi per via intramuscolare, di cui le prime 3 al terzo, quinto e undicesimo-tredicesimo mese, sempre utilizzando il vaccino esavalente combinato, e la quarta dose al sesto anno**, preferenzialmente utilizzando il vaccino combinato tetravalente (DTPa/IPV).

Molti Paesi hanno introdotto **la quinta dose di antipolio**, allungando la protezione per questa malattia oltre l'adolescenza. Questa scelta è condivisibile in considerazione della sostituzione avvenuta ormai da oltre un decennio anche in Italia del vaccino polio attenuato con quello IPV, che a differenza del primo non induce immunità mucosale. A causa di ciò è pertanto possibile (per quanto improbabile) la ri-circolazione di virus selvaggi o virus Sabin-like di origine vaccinale, particolarmente se re-introdotti da soggetti provenienti da aree ancora endemiche o in cui si siano verificati focolai epidemici. Peraltro, studi di sieroepidemiologia avevano mostrato, anche per i vaccinati con vaccino vivo e attenuato nell'infanzia, un calo dei titoli protettivi nell'adolescenza. Per questo **una dose di vaccino combinato tetravalente (dTpa/IPV) costituisce un'alternativa migliorativa in termini di potenzialità preventive al richiamo dTpa nell'adolescente.** Le recenti recrudescenze della poliomielite in aree dalle quali era stata eliminata (si vedano i casi in Siria e la circolazione del virus selvaggio in Israele nel 2013-14 quali esempi), e il richiamo ad una particolare vigilanza emanato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità rendono l'aggiunta della componente IPV al richiamo previsto in età adolescenziale particolarmente importante e quindi fortemente raccomandata.

Vaccinazione contro l'epatite B

La vaccinazione contro il virus dell'epatite B va eseguita con 3 dosi per via intramuscolare, di cui la prima al terzo mese, la seconda al quinto mese e la terza a 11-13 mesi. Di regola questa vaccinazione fa parte del vaccino combinato esavalente. Nei figli di madri HBsAg positive, la vaccinazione prevede invece 4 dosi per via intramuscolare: la prima entro 12-24 ore dalla nascita, la seconda dopo un mese, la terza dopo 2 mesi e la quarta all'11°-12° mese anche in concomitanza con le altre vaccinazioni. Contemporaneamente alla somministrazione della prima dose è previsto l'impiego di immuno-globuline specifiche anti-HBV (HBIG). Se al momento della nascita non è ancora conosciuta la situazione della madre nei confronti dell'HBV, viene eseguita comunque la somministrazione delle prima dose di vaccino, sempre entro le 12 ore dalla nascita; se la risposta è negativa si prosegue con le altre vaccinazioni anti-HBV come da calendario. Se invece la madre è positiva va continuata la vaccinazione con altre 3 dosi (vedi sopra) e va eseguita la somministrazione di HBIG, nel

caso in cui la risposta arrivi entro 7 giorni dalla nascita, mentre non va eseguita alcuna somministrazione di HBIG se la risposta positiva arriva dopo il settimo giorno di vita del neonato. In questo ultimo caso, la mancata somministrazione di HBIG nella prima settimana di vita comporta un modesto aumento del rischio di sviluppo di un'epatite B nei mesi successivi.

Da un punto di vista pratico, nel caso di positività della ricerca dell'HBsAg, le prime due dosi vanno eseguite utilizzando un vaccino monocomponente, mentre per la terza dose e le successive il bambino riceverà il vaccino esavalente: ovviamente, se si adotta questo schema, il lattante riceverà 5 dosi di vaccino contro l'epatite B invece di 4, senza che questo comporti alcun rischio.

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

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

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

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

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

Vaccino contro l'*Haemophilus influenzae* tipo b

La vaccinazione anti *Haemophilus influenzae* tipo b viene offerta attivamente a tutti i nuovi nati.

Le dosi di vaccino sono 3, da impiegare per via intramuscolare: al terzo, quinto e all'11°-13° mese. Anche questo vaccino è contenuto nel vaccino esavalente combinato.

E' consigliata 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**
- **soggetti trapiantati di midollo**
- **soggetti in attesa di trapianto di organo solido**
- **immunodeficienze congenite o acquisite (es. deficit di IgG2, deficit di complemento, trattamenti chemio e/o radioterapici).**

Normalmente è prevista la somministrazione di una sola dose a tutti i gruppi a rischio. Le sole eccezioni (secondo quanto raccomandato dai CDC statunitensi) sono rappresentate da: 1) soggetti a rischio di età compresa tra i 12 e i 59 mesi, per i quali sono previste 2 dosi a distanza di 8 settimane se il soggetto aveva ricevuto 0-1 dosi prima dell'anno di vita, oppure 1 sola dose a distanza di almeno 8 settimane dall'ultima somministrata, nel caso il soggetto avesse già ricevuto 2 dosi di vaccino prima dell'anno; 2) trapiantati di midollo: indipendentemente dalla storia vaccinale pregressa somministrare 3 dosi di vaccino ad almeno 4 settimane l'una dall'altra, iniziando 6-12 mesi dopo il trapianto. Una storia clinica di precedente infezione da Hib non rappresenta una controindicazione alla specifica vaccinazione.

Vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella

La vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella può essere eseguita nell'infanzia contemporaneamente con un vaccino tetravalente o separatamente con il vaccino MPR e con quello della varicella.

Sia nell'uno che nell'altro caso, la vaccinazione consta di due dosi: la prima dose al **13°-15° mese** e la seconda a **4-6 anni**: l'esecuzione della seconda dose è ritenuta indispensabile per una buona immunizzazione. E' possibile **anticipare la somministrazione della seconda dose** di vaccino anti-varicella o MPRV a distanza comunque non inferiore ad un mese dalla prima somministrazione.

La prima dose di MPRV potrà essere effettuata in co-somministrazione con vaccino antimeningococco ACYW coniugato e la seconda con vaccino DTPa/IPV.

In corso di epidemia la somministrazione della prima dose può essere anticipata già a partire dal sesto mese 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, essendo presenti anticorpi passivi materni diretti contro i virus anche vaccinali), di questa prima dose anticipata non viene tenuto conto, per cui la vera prima dose da conteggiare va successivamente effettuata dopo il compimento del primo anno e la seconda dose effettiva fra 3 e 6 anni.

La **vaccinazione contro il morbillo e la varicella** (ma non quella contro parotite e rosolia) è **efficace 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.

Dei vaccini contenuti nel preparato trivalente MPR o nel tetravalente MPRV, quello contro la parotite è risultato il meno immunogeno e di conseguenza quello meno efficace sul campo. Tuttavia, secondo l'esperienza finlandese e statunitense, quando si raggiungano e si superino coperture del 95%, si assiste prima alla riduzione e poi alla scomparsa dei casi di parotite epidemica.

La **vaccinazione contro la rosolia** nell'infanzia consta di due dosi di vaccino MPR/MPRV, di cui la prima al 13°-15° mese e la seconda a 5-6 anni, eventualmente nella stessa seduta con altri vaccini (esavalente, meningococco B o meningococco C/tetravalente ACWY coniugato per la prima dose, e DTPa/IPV per la seconda dose).

La strategia della vaccinazione universale dell'infanzia è mirata alla prevenzione della rosolia congenita. Per questo l'attenzione della sorveglianza e della vaccinazione devono essere estese a tutte le età (in questo caso con l'utilizzo del vaccino MPR – il vaccino MPRV è autorizzato solo fino all'età adolescenziale). In particolare i casi di sospetta rosolia in gravidanza, per lungo tempo non sorvegliati sistematicamente, dal 2005, con l'entrata in vigore del nuovo sistema di sorveglianza, debbono essere notificati tempestivamente con apposito modello di flusso.

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

- le donne che effettuano una interruzione di gravidanza senza evidenza sierologica di immunità o documentata vaccinazione;
- le puerpere, immediatamente 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.
- tutte le donne suscettibili esposte a elevato rischio professionale (lavoratrici nelle scuole);
- il personale suscettibile esposto a rischio professionale
- tutti gli operatori sanitari suscettibili

Inoltre, **si raccomanda la vaccinazione attiva e gratuita con MPR a tutti gli adulti non immuni anche per una sola delle tre malattie oggetto della vaccinazione con due dosi di vaccino.** I soggetti adulti non immuni devono essere informati e vaccinati in tutte le occasioni opportune (ad esempio, altre vaccinazioni nei viaggiatori, certificazioni per attività sportive, ricoveri o visite mediche per qualsiasi ragione, etc.). Sono inoltre raccomandate iniziative di ricerca attiva e vaccinazione dei suscettibili (ad esempio, offerta ai diciottenni al raggiungimento della maggiore età, vaccinazione di operatori sanitari, militari e della scuola all'atto dell'assunzione, etc.)

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

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

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

Uno dei vantaggi della vaccinazione MPRV risiede anche nel fatto che l'aggiunta della vaccinazione contro la varicella non richiede un aumento delle sedute vaccinali da parte dei servizi di vaccinazione. L'utilizzo del **vaccino MPRV** (comunque preferenziale per la somministrazione della seconda dose a 5-6 anni) deve essere condiviso con i genitori attraverso un'adeguata informazione per la prima dose a 13-15 mesi di vita, dato l'incremento del rischio relativo di convulsioni febbrili rispetto alla somministrazione di MPR+V, specie per soggetti con storia familiare positiva, rischio che è tanto più contenuto quanto più precocemente viene eseguita la vaccinazione. Va tuttavia rimarcato che in termini assoluti i casi rimangono rari, che l'evoluzione delle convulsioni febbrili è benigna con risoluzione in breve tempo. I vantaggi dell'utilizzo del vaccino quadrivalente in termini di raggiungimento di più elevate coperture, conseguente maggiore riduzione dei casi di varicella, e maggiore riduzione dei casi di convulsioni febbrili nei soggetti predisposti provocati dalla varicella naturale **rendono l'uso del vaccino MPRV comunque preferibile in un'ottica di sanità pubblica rispetto alla somministrazione separata di MPR+V, che deve in ogni caso essere garantita quale scelta alternativa.**

E' ormai ampiamente dimostrato che la vaccinazione di un suscettibile non si accompagna **mai** a una **diffusione nell'ambiente dei virus vivi attenuati del vaccino**, per cui:

- 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 (addirittura con AIDS) senza che questo comporti alcun incremento del rischio.

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

In caso di vaccinazione di una donna in età fertile, è sufficiente raccomandare di **non intraprendere una gravidanza nel mese successivo alla esecuzione dell'immunizzazione** (e non nei successivi 3 mesi come veniva raccomandato fino a qualche anno fa). Tale riduzione del periodo di cautela deriva dall'osservazione rassicurante su diverse centinaia di donne inavvertitamente immunizzate all'inizio di una gravidanza misconosciuta. La vaccinazione con MPR e V non va in effetti mai eseguita in gravidanza: tuttavia se questa evenienza si verificasse, essa, sulla base di larghe esperienze internazionali, non rappresenterebbe mai un'indicazione all'interruzione precoce di gravidanza, perché i virus attenuati del vaccino solo eccezionalmente sono stati trovati nella

placenta e ancora più di rado nel prodotto del concepimento, e perché **mai** sono state osservate conseguenze di qualsiasi tipo, né nell'embrione, né nel feto, né nel neonato. Le madri sieronegative per rosolia (non vaccinate, per ovvi motivi, in corso di gravidanza) dovrebbero essere vaccinate nell'immediato periodo post-parto. Se una donna riceve il vaccino vivo attenuato contro la varicella durante l'allattamento, non si ritrova né DNA del virus della varicella nel latte umano (con metodica PCR), né si ritrovano anticorpi anti-varicella nel bambino.

Soggetti anamnesticamente negativi per varicella all'età di 12 anni o più debbono essere vaccinati con due dosi di vaccino varicella monovalente, a distanza di un mese o più l'una dall'altra. Si raccomanda fortemente l'offerta attiva a questa età per evitare il raggiungimento dell'età adulta in stato di suscettibilità. Questo intervento deve avere la sua massima efficienza nei primi 7 anni dall'introduzione della vaccinazione universale dell'infanzia, in considerazione della diminuzione della forza di infezione che si osserverà nei soggetti tra i 6 e i 12 anni in conseguenza della copertura dei bambini a 13-15 mesi e a 5 anni.
Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 attualmente ancora in vigore (in proroga) prevede per la varicella una strategia a due coorti. Per le Regioni che l'abbiano già introdotta, il mantenimento della vaccinazione universale, per le altre, la vaccinazione dei 12enni e delle categorie a rischio, **con introduzione di una strategia universale nei bambini per tutte le Regioni a partire dal 2015. Dal momento che tale introduzione non è ancora avvenuta, contrariamente a quanto previsto, si richiama l'urgenza di estendere l'offerta attiva della vaccinazione anti-varicella in regime di gratuità in tutte le Regioni italiane. La perdurante mancanza di offerta attiva della vaccinazione a circa la metà dei nuovi nati nel nostro Paese rappresenta un problema per il possibile effetto di spostamento della malattia verso l'età adulta conseguente a basse coperture medie a livello nazionale. In tale prospettiva, le Regioni che ancora non hanno deliberato l'introduzione della vaccinazione universale dell'infanzia contro la varicella possono provocare un rischio epidemiologicamente rilevante per l'intera comunità nazionale.**
Per quanto concerne la 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: con leucemia linfatica acuta in remissione, con insufficienza renale cronica e trapiantati renali, persone con infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una proporzione di CD4 ≥ 200/ mL

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 (in ordine di priorità): asili nido, scuole materne, scuole primarie, scuole secondarie.

Vaccinazione contro lo pneumococco

La disponibilità del **vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV),** prima a 7 valenze, successivamente a 10 valenze (PCV10) e a 13 valenze (PCV13) ha rappresentato u**n notevole passo avanti nella lotta contro le malattie infettive pediatriche.** La presenza nel vaccino di più recente sviluppo e largo utilizzo dei polisaccaridi coniugati di alcuni degli pneumococchi attualmente maggiormente implicati nelle patologie pediatriche (19A, 1, 3, 5, 6A, 7) ha permesso di ottenere immediatamente dopo l'applicazione un'elevata efficacia verso l'85-90% circa delle forme invasive pneumococciche dell'infanzia.

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

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

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

Nello scorso biennio sono intervenute modifiche nella scheda tecnica del vaccino PCV 10, utilizzabile con la schedula 2+1 adottata in Italia quale possibile alternativa al PCV13, che dal 2010 è stato il solo vaccino coniugato pneumococcico adottato in Italia per l'immunizzazione dei nuovi nati. PCV 10 è attualmente utilizzato nei programmi di immunizzazione di alcuni Paesi nel mondo. Dal luglio 2015 la scheda tecnica del vaccino PCV10 include l'effetto di cross-reattività nei confronti del ceppo 19A. Allo stato attuale delle conoscenze, degli studi scientifici e dei dati di sorveglianza disponibili, si ritiene opportuno continuare a raccomandare l'utilizzo del vaccino a 13 valenze per la immunizzazione infantile nel nostro Paese, in ragione delle seguenti considerazioni: 1) non è oggi noto se l'effetto cross-reattivo di PCV10 nei confronti del sierotipo 19A sia altrettanto duraturo nel tempo rispetto all'effetto protettivo diretto conferito da PCV13; 2) è stato recentemente dimostrato con dati statisticamente significativi un effetto protettivo di PCV13 anche nei confronti del sierotipo 3, verso il quale PCV10 non possiede alcuna efficacia protettiva; 3) allo stato delle evidenze, l'utilizzo di un vaccino dotato di maggiore immunogenicità in termini di titoli anticorpali opsonofagocitici (OPA) e di più elevati livelli di cellule B di memoria pare garantire maggiormente sull'effetto protettivo nel tempo e sull'impatto nei confronti delle patologie pneumococciche non invasive e dello stato di portatore naso-faringeo dei sierotipi vaccinali, consentendo quindi di ottenere importanti effetti di immunità di gregge; 4) i dati attuali di sorveglianza provenienti da diversi Paesi non supportano in modo inequivocabile il fatto che un eventuale rimpiazzo parziale dei sierotipi colonizzatori del naso-faringe grazie all'applicazione dei programmi di vaccinazione possa tradursi in perdita dell'effetto di riduzione delle patologie pneumococciche invasive e non invasive.

Il vaccino coniugato 13-valente è autorizzato per tutte le fasce di età.

Indicazioni per condizioni patologiche di Rischio

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

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

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche

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

L'utilizzo di una dose iniziale di vaccino pneumococcico coniugato 13-valente può essere seguito a distanza di almeno 2 mesi dalla somministrazione di vaccino polisaccaridico 23-valente. Ciò consente di instaurare la memoria immunologica per i 13 sierotipi di pneumococco attualmente contenuti nel vaccino coniugato, fornendo al contempo protezione, sia pure se per un tempo limitato, anche nei confronti delle malattie invasive da sierotipi aggiuntivi non presenti nel vaccino coniugato. L'opportunità di somministrare una dose di vaccino PPV23 dopo l'iniziale dose di PCV13 dovrà essere valutata caso per caso sulla base dell'epidemiologia delle malattie pneumococciche e sul profilo di rischio del singolo soggetto. (l'efficacia della vaccinazione antipneumococcica col vaccino polisaccaridico PPV23 nella prevenzione della malattia invasiva pneumococcica è attorno al 50-80% nel soggetto immunocompetente, inferiore in caso di età avanzata e di co-morbosità).

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

Indicazioni per età

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

I dati derivanti dagli studi clinici del PCV13 nei soggetti al di sopra dei 50 anni di età documentano che l'immunogenicità del vaccino coniugato non è inferiore, ma anzi, è risultata significativamente superiore al quella del PPV23 sulla maggior parte (8/12) dei sierotipi comuni ai due vaccini. Il PCV13, infatti, essendo coniugato, induce una risposta T-dipendente con produzione di IgG a maggiore affinità. Inoltre, il PCV13, mostrando anche nell'adulto un miglior priming, induce una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV13 che di una successiva vaccinazione con PPV23. PCV13 non mostra la iporesponsività rilevata invece dopo dosi ripetute con solo PPV.
I dati dello studio CAPiTA condotto in Olanda e pubblicati nel 2015 hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo del vaccino PCV13 nei confronti delle malattie pneumococciche invasive (75%), ma anche nei confronti di un primo episodio di polmonite acquisita in comunità (45%) e di un primo episodio di polmonite non batteriemica (45%) sostenuta da sierotipi vaccinali. L'efficacia è stata mantenuta per i 4 anni di follow-up dello studio.

Per tali ragioni si raccomanda la somministrazione di PCV13 in una o più coorti di soggetti a rischio per età; gli studi clinici sull'adulto effettuati ad oggi dimostrano che:

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

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

Vaccinazione contro il meningococco C e ACYW135

La schedula adottata per la vaccinazione contro il meningococco C coniugato o con vaccino quadrivalente ACYW135 prevede **una sola dose dopo il compimento del primo anno di vita** (salvo casi di particolare rischio individuale, per i quali può essere considerata, limitatamente al vaccino monovalente, la schedula a 3 dosi al 3°, 5° e 13° mese di vita).

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, meningococco C /quadrivalente ACYW135 e contro meningococco B, viene suggerito che in una prima seduta vaccinale (11° mese) vengano eseguite in co-somministrazione le vaccinazioni esavalente + pneumococco, per le quali non è indispensabile aver compiuto il primo

anno, mentre in una seconda e terza seduta, a una distanza di tempo qualsiasi (comunque dopo il compimento dell'anno), la co-somministrazione dei rimanenti vaccini sia effettuate secondo una delle possibili combinazioni riportate nello schema ad inizio documento (vedi).

E' inoltre fortemente raccomandata una **dose per i ragazzi nel dodicesimo anno di vita**, tenendo conto dei dati epidemiologici che indicano chiaramente una ripresa del numero di casi all'adolescenza. **L'indicazione alla vaccinazione nell'età adolescenziale permane anche per i ragazzi già immunizzati durante l'infanzia.** Infatti, è ormai dimostrato 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.

Il recente cambiamento del trend epidemiologico, che vede in aumento i casi di infezione da sierotipi Y e W135 anche in Italia, indica chiaramente l'introduzione del quadrivalente coniugato quale vaccino di elezione per il richiamo in età adolescenziale.

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 nel prossimo futuro raccomandare anche l'effettuazione di una dose di vaccino quadrivalente coniugato ai 6 anni di vita.

In Italia sono disponibili due **vaccini tetravalenti coniugati (A, C, W135, Y),** motivo per il quale questi vaccini hanno completamente sostituito per tutte le indicazioni il precedente tetravalente polisaccaridico.

Il vaccino tetravalente coniugato (A, C, W135, Y) è raccomandato a tutti i soggetti a rischio affetti dalle seguenti patologie (con due dosi distanziate tra loro di almeno 8-12 settimane):

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

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.

La vaccinazione con vaccino quadrivalente $ACYW_{135}$ 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.

Vaccinazione contro il meningococco B

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 vaccinazione contro il meningococco B rappresenta una necessità epidemiologica, ma anche etica e comunicativa non eludibile. Per tali ragioni, il Board del Calendario per la Vita raccomanda il suo utilizzo per la vaccinazione gratuita di tutti i lattanti.** La scelta della collocazione delle dosi di meningococco B rappresenta un problema di non facile risoluzione, considerate le contrastanti necessità di effettuare 4 somministrazioni nel volgere di pochi mesi, di non effettuare più di 2 iniezioni simultaneamente e, nel limite del possibile, di evitare le co-somministrazioni del vaccino anti-meningococco B con altri vaccini, visto l'incremento delle febbri di grado moderato/elevato ad esse conseguente. A tale proposito, si sottolinea l'importanza di segnalare gli eventuali eventi avversi ad un vaccino di concezione innovativa come quello contro meningococco B. La somministrazione separata da altri vaccini può facilitare la valutazione di sicurezza senza fattori di confondimento.

Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire uno schema di inserimento della vaccinazione anti-meningococco B nel Calendario della Vita, che rappresenta una modalità concreta di introduzione di questa nuova fondamentale possibilità preventiva.

La sequenza di vaccinazione raccomandata è la seguente (i giorni sono puramente indicativi e riportati per maggiore chiarezza) ^:

- **Esavalente + Pneumococco ad inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita)**
- **Meningococco B dopo 15 giorni (76° giorno)**
- **Meningococco B dopo 1 mese (106° giorno)**
- **Esavalente + Pneumo dopo 15 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)**
- **Meningococco B dopo 1 mese, ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)**
- **Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti**
- **Meningococco B al 13° mese**
- **Meningococco C, sempre dopo il compimento dell'anno di vita**

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

^ Le sedute di vaccinazione indicate sono anche utilizzabili per la somministrazione per via orale delle dosi di vaccino anti-rotavirus.

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

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

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

Iniziando la vaccinazione dopo il 6°mese si potrebbe prevedere uno schema 2+1, con prima dose al 7° mese, una seconda dose al 9° mese, e una dose di richiamo nel corso del 2° anno di vita. Tale schedula avrebbe il vantaggio della riduzione a 3 soli accessi supplementari rispetto ai 4 dello schema precedentemente delineato, e la mancanza di rischio di slittamento della seconda dose di esavalente+pneumo in caso di ritardata effettuazione delle dosi di vaccino meningococcico B previste dalla schedula 3+1. Per contro avrebbe lo svantaggio della mancata prevenzione di tutti i casi dei primi mesi di vita, La schedula 2+1 potrà divenire un'alternativa vantaggiosa rispetto alla schedula 3+1 qualora fosse confermato dall'utilizzo sul campo che il vaccino è in grado di generare un'importante effetto di protezione di gregge, tale da portare indirettamente alla riduzione dei casi nei primi mesi di vita.
Il vaccino deve inoltre essere offerto ai soggetti a rischio di tutte le età con il numero di dosi indicato in scheda tecnica. Per l'elenco delle categorie a rischio si rimanda al capitolo "Vaccino anti-meningococco C e ACYW135".
Studi attualmente in corso chiariranno l'importanza della vaccinazione di routine anche per il soggetto in età adolescenziale. Il vaccino è stato già utilizzato in situazioni di emergenza durante epidemie in comunità (scuole). Pur trattandosi al momento di esperienze sporadiche, l'uso della vaccinazione è raccomandato in tali situazioni, informando adeguatamente candidati alla vaccinazione e eventuali loro genitori sulla possibilità che la vaccinazione post-esposizione non garantisca la protezione. Negli Stati Uniti, analogamente a quanto è stato raccomandato riguardo alla vaccinazione con vaccino meningococcico quadrivalente coniugato ACYW135 con due dosi a 11 e 16 anni di età, è già stata prospettata l'ipotesi di introdurre anche due dosi di vaccino meningococco B alle stesse età. **E' raccomandato che, entro tempi brevi dalla applicazione della vaccinazione anti-meningococco B in tutti i nuovi nati in Italia, sia rapidamente valutata anche la sua introduzione con due dosi in età adolescenziale, misurando nel contempo il suo impatto sullo stato di portatore e sulla epidemiologia della infezione e della malattia invasiva.** La vaccinazione contro il meningococco B deve essere attivamente offerta ai soggetti a rischio di qualsiasi età per la presenza di concomitanti patologie (vedi lista delle condizioni di rischio per malattia riportata nel capitolo 'Vaccino anti-meningococco C e ACYW135'), per attività lavorativa (es. operatori che lavorano nei laboratori di microbiologia, esposti alle Neisseria meningitidis) ed in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti.

Vaccinazione contro l’influenza stagionale

Il Board considera cruciale invertire il trend negativo per le coperture della vaccinazione antinfluenzale registrato negli ultimi anni, ritenendo in primo luogo indispensabile superare il concetto di influenza come malattia pericolosa solo per alcune categorie di soggetti a rischio. Essa deve invece essere considerata un problema di salute pubblica. Tale affermazione è suffragata dal fatto che spesso sono i sani a subirne direttamente le conseguenze, e dall’evidenza che gli attuali programmi vaccinali si stanno dimostrando poco efficaci. Per tale motivo, alcune Nazioni tra le più avanzate hanno deciso di allargare la proposta vaccinale ad un numero sempre maggiore di soggetti, enfatizzando la necessità della vaccinazione nei bambini dai 6 mesi fino ai 5-18 anni, oppure (come negli USA) indistintamente a tutte le fasce di età, con lo scopo di ridurre in modo sostanziale la circolazione del virus. I risultati della strategia di vaccinazione pediatrica inglese sono molto incoraggianti al riguardo, e il Board ritiene che la strada da seguire in Italia debba essere simile.

E’ necessario quindi prendere provvedimenti e fare informazione e formazione su questi temi per aumentare la consapevolezza sul valore della vaccinazione anti-influenzale in tutti i soggetti.

In primo luogo per gli operatori sanitari vanno prese in considerazione misure che tendano a far considerare la vaccinazione un dovere, sia per garantire la loro salute nel periodo epidemico, sia per evitare il contagio ai pazienti visitati.

Ogni anno la circolare del Ministero della Salute si limita ad indicare la composizione del nuovo vaccino antinfluenzale ed i soggetti a rischio per le complicanze dell’influenza ai quali esso va offerto gratuitamente. Essi includono, oltre ai soggetti di qualsiasi età affetti da patologie croniche degli apparati cardiovascolare, respiratorio, uropoietico, o da malattie metaboliche e/o che comportino immunodepressione, etc., le seguenti categorie di soggetti:

- Donne che, all’inizio della stagione epidemica, si trovano nel 2°-3° trimestre di gravidanza;
- Individui di qualunque età che vivono in comunità (residenze per anziani, protette, ecc);
- Medici e personale sanitario d’assistenza;
- Famigliari e contatti di soggetti ad alto rischio;
- Addetti ai servizi essenziali (produzione di farmaci, trasporti, forze dell’ordine, ecc);
- Personale a contatto con animali (veterinari, allevatori, ecc);
- Sportivi professionisti.

La vaccinazione è indicata annualmente dal Ministero per tutti i soggetti con età pari o superiore a 65 anni.

Il Board del Calendario per la Vita ritiene tuttavia che vadano considerati i cambiamenti epidemiologici degli ultimi anni, come l'emergenza del nuovo virus pandemico H1N1 che ha cambiato radicalmente la prospettiva, per cui se è corretto dire che i soggetti maggiormente a rischio sono quelli di età maggiore di 65 anni, questo vale prevalentemente nei confronti del virus H3N2; diversamente, il virus responsabile della pandemia del 2009 colpisce in modo rilevante anche soggetti di età tra 40 e 60 anni, non solo quelli con fattori di rischio, ma anche una percentuale significativa (10-30% a seconda dei Paesi in cui è circolato) di soggetti sani. La stagione 2014-15 in Italia ne è stato un esempio, con 160 morti (10% sani) e 485 casi gravi sottoposti a cure intensive o ECMO (22% sani).

Va inoltre ricordato che, mentre le coperture vaccinali nei soggetti di oltre 64 anni appaiono migliori (sia pure in calo negli ultimi quattro anni anche come conseguenza di gravi e del tutto ingiustificate crisi comunicative sui vaccini anti-influenzali e sul loro profilo di sicurezza), studi epidemiologici hanno invece evidenziato che il raggiungimento delle categorie a rischio è gravemente insufficiente.

Per tali ragioni il Board sottolinea che la SItI, ha prodotto tre anni fa un documento (presentato al Ministero della Salute) avente la finalità di **abbassare l'età a cui offrire la vaccinazione dapprima ai 60 anni, per giungere successivamente ad una raccomandazione di immunizzazione di tutti i soggetti ≥ 50 anni, potendo in tal modo intercettare la maggior parte dei soggetti a rischio per patologia con una strategia, quella per età, a maggiore penetranza nella popolazione.**

Tale opportunità dovrebbe essere attentamente valutata nelle nuove Circolari Ministeriali annuali.

Particolare attenzione andrà riservata alla applicazione concreta della raccomandazione di vaccinazione per le donne nel corso del 2°-3° trimestre di gravidanza. Sempre più dati si stanno accumulando sul rischio serio di infezione sia per la madre che per il nascituro in caso di infezione da virus influenzale in gravidanza, e sulla sicurezza ed efficacia della vaccinazione utilizzata in tale condizione di vita. La mancanza di dati sulla quota di gravide realmente vaccinate, e una perdurante scarsa attenzione a tala pratica devono esser oggetto di specifiche azioni, anche di tipo formativo, per incrementare la copertura.

A tal riguardo riveste importanza particolare inserire nel libretto utilizzato per il follow-up della gravidanza una sezione specifica che impegni gli operatori sanitari a controllare lo stato vaccinale delle gestanti a scadenze predefinite, e promuovere la vaccinazione antinfluenzale e quella della pertosse (vedi).

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

- Il bambino da 0 a 4 anni si ammala d'influenza circa 10 volte più di frequente dell'anziano e circa 5 volte più dell'adulto
- Il bambino da 5 a 14 anni si ammala d'influenza circa 8 volte più di frequente dell'anziano e circa 4 volte più dell'adulto
- I bambini rappresentano i principali soggetti responsabili della trasmissione dell'influenza nella popolazione
- L'ospedalizzazione per influenza del bambino sotto i 2 anni avviene con le stesse proporzioni del paziente anziano
- La vaccinazione in età scolare in Giappone ha ridotto la extra -mortalità dell'anziano per cause respiratorie durante la stagione influenzale

In Europa sette Nazioni (Austria, Finlandia, Lituania, Malta, Polonia, Slovenia e Slovacchia) hanno introdotto la vaccinazione universale contro l'influenza nel bambino dei primi anni di vita e la Gran Bretagna ha iniziato ad effettuarla nel 2013 nei soggetti sani di 2-3 anni con vaccino antinfluenzale vivo attenuato nasale. Negli Stati Uniti la raccomandazione per la vaccinazione contro l'influenza nel bambino si è allargata anno dopo anno:

- 2002: vaccinazione incoraggiata da 6 a 23 mesi
- 2003: vaccinazione raccomandata da 6 a 23 mesi
- 2006: vaccinazione raccomandata da 6 a 59 mesi
- 2008 vaccinazione raccomandata da 6 mesi a 18 anni

Per tali motivazioni il Board ritiene che l'età pediatrica dai 6 mesi ai 6 anni debba essere considerata una fascia a rischio, a cui offrire annualmente la vaccinazione universale.

Per la realizzazione di queste raccomandazioni si ritiene necessario il coinvolgimento dei pediatri di famiglia curanti per la somministrazione del vaccino stagionale secondo accordi regionali.

Per quanto concerne le tipologie di vaccini anti-influenzali da utilizzare nelle varie categorie di soggetti, va anzitutto rimarcato che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO. Influenza vaccines – WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2012;87:461–476.) ha raccomandato lo sviluppo di vaccini quadrivalenti invece che trivalenti, in considerazione del frequente fenomeno del 'mismatch' (mancata corrispondenza) tra ceppi di virus B circolanti e ceppi presenti nel vaccino. Ciò è suffragato dai dati epidemiologici che dimostrano la concomitante e consistente presenza di ambedue i ceppi (o *lineage*) B-Victoria e B-Yamagata spesso (come nella stagione influenzale appena conclusa) con una predominanza o importante circolazione del ceppo non presente nel vaccino e, conseguentemente, con un maggior rischio di complicanze per la popolazione target della vaccinazione.

L'inclusione di ceppi dei due *lineage* di virus B (Yamagata e Victoria) è pertanto raccomandata per i vaccini influenzali da utilizzare da ora in poi, e quindi i vaccini quadrivalenti andranno progressivamente a sostituire per raccomandazione gli attuali vaccini split o subunità trivalenti (soggetti a rischio e indicazioni per età fino a 70-75 anni). Nei soggetti con età particolarmente avanzata, l'utilizzo di un vaccino adiuvato o, alternativamente, l'utilizzo del vaccino somministrato per via intradermica, è preferibile in ragione della più elevata capacità di risposta immune fornita da tali vaccini in condizioni di ridotta funzionalità del sistema immunitario. Inoltre, non va sottovalutata la capacità dimostrata dal vaccino adiuvato di garantire protezione anche nei confronti di ceppi di virus influenzale che hanno subito lievi modificazioni antigeniche ('drift').

Considerando i vaccini anti-influenzali disponibili, se ne raccomanda l'utilizzo secondo le seguenti modalità:

Età 6 mesi - 3 anni: subunità/split trivalente

Età 3-70 anni: split quadrivalente nelle categorie a rischio secondo la Circolare (salvo casi particolari a giudizio del medico in cui usare vaccini ad immunogenicità potenziata: vaccino adiuvato con MF59 – dai 65 anni, o Intradermico 15 – dai 60 anni)

Età >70 anni: vaccino adiuvato con MF59 o Intradermico 15

Vaccinazione contro i papillomavirus (HPV)

Secondo le indicazioni ministeriali e l'accordo della Conferenza Stato-Regioni, **la vaccinazione HPV è offerta attivamente e gratuitamente in tutte le Regioni italiane alle ragazze durante il 12° anno di vita** (s'intende per dodicesimo anno di vita il periodo compreso fra il compimento degli 11 anni e il compimento dei 12 anni), con possibilità di utilizzo del vaccino dall'età di 9 anni all'età di 45 anni. In molte Regioni, l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione è stata estesa anche a una o più coorti di età tra i 13 e i 25 anni.

La sequenza delle somministrazioni varia a seconda del vaccino usato e dell'età. Studi recenti hanno infatti messo in evidenza l'elevata immunogenicità dei vaccini disponibili, che consente di poter effettuare un'immunizzazione nell'età target primaria (femmine nel 12° anno di vita) con 2 sole dosi di vaccino:

Vaccino bivalente: due dosi (mesi 0, 6) **dai 9 ai 14 anni compiuti, tre dosi** (a 0, 1 e 6 mesi) **per le età pari o superiori a 15 anni**

Vaccino quadrivalente: due dosi (mesi 0, 6) **dai 9 ai 13 anni di età compiuti, tre dosi** (a 0, 2 e 6 mesi) **per le età pari o superiori a 14 anni**

E' stato recentemente approvato analogo schema di somministrazione (due dosi tra 9 e 14 anni, tre dosi per i soggetti >14 anni a 0, 2 e 6 mesi**) per il vaccino nove-valente di prossima disponibilità.**

Tale nuova schedula ha consentito di **liberare risorse che devono prioritariamente essere reinvestite per garantire sia adeguate coperture nelle coorti obiettivo primario, sia per allargare la vaccinazione ad altri gruppi target, estendendo così la protezione conferita dal vaccino e accelerandone l'impatto sulla salute della popolazione.**

Infatti, strategie multi-coorte consentono di pervenire prima all'obiettivo finale, cioè alla riduzione del numero di lesioni pre-cancerose e, nel lungo termine, dei cancri dell'utero e dell'area ano-genitale.

Peraltro, le evidenze riguardo alla diffusione delle patologie HPV correlate maligne e benigne non solo nel sesso femminile, ma anche maschile, insieme alla riduzione dei costi della vaccinazione anti-HPV, rendono ormai raccomandabile una strategia di vaccinazione in età pre-adolescenziale che coinvolga tutti i soggetti, indipendentemente dal sesso. Si raccomanda pertanto di **adottare una strategia di offerta attiva e gratuita della vaccinazione contro l'HPV ai maschi nel dodicesimo anno di vita e un simultaneo coinvolgimento di una seconda coorte femminile** (inizialmente con proposta nella fascia di età tra i 15 e i 18 anni, mentre è raccomandata l'offerta alle 25enni nelle Regioni che abbiano già chiuso la vaccinazione della seconda coorte adolescenziale per fusione delle coorti immunizzate). Si ricorda che, tanto più giovani saranno le coorti femminili aggiuntive, tanto maggiore sarà il profilo di impatto positivo dell'intervento.

In accordo con quanto indicato nella bozza di Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2016-2018 di prossima approvazione, e in considerazione dell'obiettivo di fornire ad entrambi i sessi *'la massima copertura possibile contro l'HPV per la prevenzione di tutte le patologie HPV correlate direttamente prevenibili con la vaccinazione',* si raccomanda di valutare adeguatamente il valore aggiuntivo del vaccino a 9 valenze di prossima disponibilità a fronte dell'impegno di risorse aggiuntive legato alla nuova tecnologia, anche attraverso la predisposizione di report di Health Technology Assessment. Laddove tali valutazioni dimostrino un profilo favorevole, e in considerazione della possibilità che il nuovo vaccino renda realistica in prospettiva, con elevate coperture vaccinali, la virtuale eliminazione delle più temibili patologie HPV correlate in entrambi i sessi, andrà attentamente valutata la raccomandazione di offrire prioritariamente tale vaccino alle categorie target di immunizzazione.

Si sottolinea inoltre l'importanza di **attuare tutte le iniziative possibili per proteggere con la vaccinazione anti-HPV i soggetti di qualsiasi età e di entrambi i sessi affetti da infezione da HIV e da altre condizioni di immuno-compromissione**, secondo quanto previsto anche dalle vigenti raccomandazioni nazionali. E' infatti dimostrato che le patologie correlate all'infezione persistente da HPV hanno un'incidenza molto elevata ed evoluzione grave in queste categorie di soggetti.

La vaccinazione HPV è raccomandata comunque, anche se in regime di compartecipazione alla spesa, per tutte le donne fino alla massima età indicata in scheda tecnica. E' infatti dimostrato che, pur in presenza di lesioni HPV-correlate, e anche se il vaccino non ha proprietà terapeutiche su lesioni già presenti, tuttavia anche le donne già infettate da un tipo di HPV vaccinale beneficiano della protezione nei confronti dei tipi di HPV dai quali non sono state infettate. E' 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.

Inoltre, in caso di superamento di infezione da un tipo di HPV vaccinale, l'immunità naturale non garantisce la protezione dalla re-infezione dallo stesso tipo, mentre la vaccinazione determina una sostenuta risposta protettiva nei confronti delle re-infezioni.

Idealmente, il vaccino dovrebbe essere somministrato prima di qualsiasi esposizione potenziale all'HPV. Tuttavia, anche le donne sessualmente attive possono trarre beneficio dalla vaccinazione; quelle sessualmente attive non infettate con nessuno dei tipi vaccinali avranno pieno beneficio dalla vaccinazione.

I vaccini anti-HPV disponibili sono altamente efficaci nei confronti del cancro del collo dell'utero e di altri cancri delle vie genitali femminili (efficacia del 99-100% in donne trattate per protocollo – cioè che abbiano effettuato tutte le dosi ai tempi indicati e siano inizialmente non infette per i tipi vaccinali di HPV).

L'immunizzazione attiva con i vaccini anti-HPV (prevenzione primaria) e la prevenzione secondaria, basata su saggi di screening in uso da decenni (test di Papanicolau o Pap-Test) o con i più recenti test di ricerca dell'HPV-DNA e conseguente trattamento terapeutico precoce, sono da considerare misure entrambe altamente efficaci e devono essere utilizzate in modo integrato. E' evidente che le prove di screening non possono essere sospese nei soggetti vaccinati, perché la vaccinazione da sola non protegge verso tutti i tipi di HPV, ma direttamente per il 70 circa% dei cancri (dovuti ai papillomavirus 16 e 18) per il vaccino bivalente e quadrivalente, per un 20% circa aggiuntivo in modo sempre diretto per il vaccino novevalente, e contro gli stessi o eventuali altri tipi di HPV mediante un meccanismo di parziale protezione crociata, anche se sul significato e durata di tale effetto non vi sono ancora dati definitivi.

Gli effetti collaterali della vaccinazione sono molto limitati (perlopiù effetti infiammatori locali).

Vaccinazione contro i Rotavirus (RV)

La disponibilità di vaccini efficaci e sicuri per la prevenzione della gastroenterite acuta da Rotavirus (RV) **ne rende raccomandato l'utilizzo in regime di offerta attiva e gratuita,** sia per il notevole impatto di salute di tali gastroenteriti, sia per il loro rilevante costo sociale ed economico. I rotavirus sono infatti spesso causa di ospedalizzazione, e in ambito ospedaliero sono pure descritti come frequenti responsabili di infezioni nosocomiali. A tal proposito, studi pubblicati o in via di pubblicazione dimostrano i vantaggi in termini di risorse risparmiate nell'ottica del solo SSN dal raggiungimento di coperture già del 70%. Molti Paesi europei, in numero via via crescente, sulla scorta delle evidenze sempre più chiare dell'impatto sulla salute della popolazione, e per le implicazioni dannose per l'organizzazione sociale delle frequenti epidemie, hanno ormai inserito l'immunizzazione contro i Rotavirus tra le vaccinazioni routinariamente proposte a tutti gli infanti.

Esistono due vaccini che hanno caratteristiche e schedule differenti:

- Vaccino contenente un 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 la altre vaccinazioni previste per l'età; il ciclo dovrebbe essere effettuato preferibilmente entro la 16° settimana di età e in ogni caso entro gli 8 mesi; l'inizio della vaccinazione alla 6° settimana di vita a cura del pediatra di famiglia consente di minimizzare il già bassissimo rischio di invaginazione intestinale (vedi sotto).

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

Il modesto incremento relativo dei casi di invaginazione dopo la prima dose del vaccino ha comunque visto mantenere da parte delle autorità regolatorie anche dei paesi sviluppati, la raccomandazione alla vaccinazione visti i benefici dimostrati in termini di netto calo delle ospedalizzazioni, decessi, visite intra e extraospedaliere, e della riduzione dei costi diretti e indiretti.

Si rende comunque ancor più indispensabile una corretta informazione ai genitori per renderli in grado di segnalare tempestivamente la sintomatologia al fine di una presa in carico precoce e una riduzione dell'impatto assistenziale della invaginazione intestinale

Una soluzione finalizzata al raggiungimento della massima efficacia offerta dal vaccino riguardo alla protezione dai più gravi casi di ospedalizzazione che riguardano i lattanti più piccoli e alla riduzione dei casi di invaginazione post vaccinazione, più frequenti dopo la prima dose, può essere quella di anticipare alla sesta settimana la prima somministrazione per proseguire con le ulteriori dosi (una seconda o una seconda e una terza a seconda del vaccino in uso) in concomitanza delle sedute vaccinali successive.

Il Board del Calendario per la Vita suggerisce per tale scopo anche il coinvolgimento dei Pediatri di Libera Scelta che potranno somministrare almeno la prima dose in occasione dei bilanci di salute previsti in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale, secondo modalità da realizzare presso le singole Regioni.

Vaccinazione contro l'Epatite A

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

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

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

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

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

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

Vaccinazione contro l'Herpes zoster

L'Herpes zoster è una patologia frequente nel soggetto anziano e in chi è affetto da co-morbosità di varia natura, ed è legato alla riattivazione del Virus Varicella Zoster (VZV) rimasto latente nei gangli nervosi sensoriali dopo una pregressa varicella. La patologia è causa di rilevati 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 fino al 20% di coloro che sono affetti da Herpes zoster.

La disponibilità di un vaccino efficace e sicuro indirizzato alla prevenzione della malattia e delle sue complicanze più serie **rende raccomandabile un suo ampio utilizzo sia nei soggetti a rischio al di sopra dei 50 anni**, ad eccezione dei soggetti seriamente immunodepressi (trattandosi di un vaccino vivo attenuato), ma anche **un utilizzo in regime di gratuità in almeno una coorte di popolazione anziana** (60 anni o 65 anni), al fine di coprire progressivamente successive fasce di popolazione contro una patologia ad elevato impatto sociale e con potenziale seriamente invalidante.