

I VACCINI e LE VACCINAZIONI

Documento a cura di
Società Italiana di Farmacologia (*Presidente, Giorgio Cantelli Forti*)
Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (*Presidente, Fausto Francia*)
Società Italiana di Pediatria (*Presidente, Alberto Villani*)
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (*Presidente, Silvestro Scotti*)
Federazione Italiana Medici Pediatri (*Presidente, Giampietro Chiamenti*)

Approvato dall'Istituto Superiore di Sanità (*Presidente, Walter Ricciardi*)
Sottoscritto dall'Ordine dei Medici-Chirurghi e Odontoiatri
della Provincia di Bologna (*Presidente, Giancarlo Piza*)
e dall'Ordine dei Farmacisti della Provincia di Bologna (*Presidente, Paolo Manfredi*)



Elaborato da
Giorgio Cantelli Forti, Gianni Sava (*Società Italiana di Farmacologia*)
Paolo Bonanni, Rosa Prato, Giovanni Gabutti, Fausto Francia
(*Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica*)
Giovanni Corsello, Rocco Russo, Alberto Villani (*Società Italiana di Pediatria*)
Tommasa Maio, Silvestro Scotti (*Federazione Italiana Medici di Medicina Generale*)
Giovanni Vitali Rosati, Giorgio Conforti, Giampietro Chiamenti
(*Federazione Italiana Medici Pediatri*)

INDICE

Prefazione (a cura dei Presidenti SITI, SIP, FIMMG E FIMP)	Pag. 1
--	--------

CAPITOLO 1

ANALISI DEI RAPPORTI RISCHIO/BENEFICIO DELLA VACCINAZIONE	Pag. 3
--	---------------

A) IMPATTO E RILEVANZA DELLE VACCINAZIONI.....	Pag. 3
--	--------

a. Il valore economico della vaccinazione	Pag. 6
---	--------

b. Sicurezza della vaccinazione: controindicazioni, effetti indesiderati, valutazione del beneficio e del rischio.....	Pag. 8
---	--------

B) RAGGIUNGERE E MANTENERE GLI OBIETTIVI DI SANITÀ PUBBLICA: COMUNICARE IL VALORE POSITIVO DELLE VACCINAZIONI SUPERANDO LA VACCINE HESITANCY ...	Pag. 12
---	---------

a. Il calo delle coperture vaccinali e la necessità di un nuovo approccio alla comunicazione nell'ambito della Salute Pubblica	Pag. 13
---	---------

b. La vaccinazione delle popolazioni fragili: quale imprescindibile necessità e quali rischi.....	Pag. 14
---	---------

c. L'esistenza di una malattia infettiva giustifica la ricerca di una vaccinazione? Se sì, quali vaccini sono in corso di sperimentazione?.....	Pag. 16
--	---------

d. La vaccinazione vede sì la responsabilità dello Stato verso il cittadino, ma deve essere prevista anche la responsabilità del cittadino verso lo Stato?	Pag. 23
---	---------

CAPITOLO 2

MALATTIE INFETTIVE PREVENIBILI CON VACCINAZIONE E VACCINI DISPONIBILI.....	Pag. 25
---	----------------

A) LE MALATTIE INFETTIVE PREVENIBILI CON VACCINAZIONE: Tetano, Difterite, Pertosse, Patologie invasive da HIB, Epatite B, Poliomielite, Epatite A, Morbillo, Rosolia, Parotite, Varicella, Patologie da <i>Pneumococco</i> , Patologie da <i>Meningococco</i> , Gastroenteriti acute da <i>Rotavirus</i> , Patologie da <i>Papillomavirus</i> Umano (HPV), Influenza, <i>Herpes Zoster</i>	Pag. 25
--	---------

B) RACCOMANDAZIONI VACCINALI

a. I vaccini disponibili e le raccomandazioni di utilizzo: Vaccini DTaP, Vaccino antipolio inattivato e potenziato, Vaccino contro l' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, Vaccino MPR (morbillo, parotite, rosolia) e Vaccino tetravalente MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella) / Vaccino monovalente varicella, Vaccino anti-pneumococcico, Vaccini anti-meningococco C e ACYW135 coniugati, Vaccino anti-meningococco B, Vaccinazione contro l'influenza stagionale, Vaccinazione <i>Papillomavirus</i> (HPV), Vaccinazione contro i <i>Rotavirus</i> (RV), Vaccinazione contro l'Epatite A, Vaccinazione contro l' <i>Herpes Zoster</i>	Pag. 34
---	---------

b. Il calendario vaccinale per tutte le età della vita	Pag. 48
--	---------

c. La vaccinazione degli operatori sanitari	Pag. 52
---	---------

PREFAZIONE

Le quattro Società firmatarie del Calendario per la Vita (SITI, SIP, FIMMG e FIMP) vista la richiesta di attenzione su questo elaborato sul tema dei vaccini, prodotto dalla Società Italiana di Farmacologia (SIF) presieduta dal Prof. Giorgio Cantelli Forti, ne esprimono grande apprezzamento. Gli argomenti trattati sono divenuti particolarmente importanti e attuali con la recente approvazione dei LEA in concomitanza al Piano Nazionale Vaccini 2017 – 2019.

Il testo ispirato anche ai contenuti e principi del nostro Calendario per la Vita, arricchisce la cultura vaccinale con la giusta positività che si contrappone alle strumentali campagne denigratorie che periodicamente compaiono sul web creando incertezze e smarrimento a una popolazione che, per merito delle vaccinazioni, si è dimenticata le tragiche conseguenze di molte malattie infettive degli scorsi decenni.

Nella pratica clinica uno dei principali aspetti che permette l'adesione alle indicazioni diagnostiche, terapeutiche ma anche nel settore della prevenzione, è l'omogeneità di raccomandazioni che il paziente riceve da tutti gli attori coinvolti; ancor più oggi nell'ambito del counselling vaccinale, tale necessità di omogeneità è determinante per centrare l'obiettivo di tutti: il raggiungimento delle adeguate coperture vaccinali come elemento indispensabile per proteggere il singolo tenendo sotto controllo la difesa delle malattie prevenibili con vaccino.

Questo è stato uno dei motivi principali che hanno portato le quattro Società scientifiche del board del Calendario per la Vita a lavorare assieme e a produrre raccomandazioni vaccinali che ora rappresentano il core del PNPV 2017- 2019.

Con questa finalità e per il giusto spirito espresso si condivide il lavoro svolto dalla Società Italiana di Farmacologia.

Buona lettura.

I Presidenti

Fausto Francia per SITI

Silvestro Scotti per FIMMG

Alberto Villani per SIP

Giampietro Chiamenti per FIMP



SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

CAPITOLO 1

ANALISI DEI RAPPORTI RISCHIO/BENEFICIO DELLA VACCINAZIONE

A) IMPATTO E RILEVANZA DELLE VACCINAZIONI

Le malattie infettive continuano a rappresentare un problema di salute pubblica e individuale nel nostro Paese. Alcuni ambiti d'intervento preventivo risultano prioritari, considerando **fattori di rischio e determinanti delle malattie infettive**. A tale fine è necessario considerare:

- esposizione **all'agente eziologico**;
- presenza di **soggetti suscettibili** nella popolazione generale e in eventuali specifici sottogruppi, che può variare in base allo stato di salute della popolazione e/o al fallimento di interventi di immunizzazione che non hanno raggiunto la soglia di eliminazione;
- **comportamenti e atteggiamenti individuali** nella popolazione generale che, sostenuti da un'errata percezione dei rischi, provocano una maggior esposizione oppure una minore adesione ai trattamenti di cura e profilassi inclusa l'offerta vaccinale;
- **comportamenti e atteggiamenti degli operatori sanitari** nelle pratiche assistenziali, in merito al rischio e al controllo delle infezioni, e bassa *compliance* degli operatori sanitari nei confronti della sorveglianza delle malattie trasmissibili e delle misure di prevenzione;
- vulnerabilità del sistema di **risposta alle emergenze infettive** (incluse le epidemie), che richiede risorse adeguate e idonei sistemi di informazione e comunicazione.

Le **vaccinazioni** sono state una delle più grandi scoperte mediche mai fatte dall'uomo. Esse hanno contribuito in modo fondamentale a incrementare la speranza di vita delle popolazioni umane¹. La loro importanza è paragonabile, per impatto sulla salute, alla possibilità di fornire acqua potabile alla popolazione (Tabella. 1).

Tab. 1 – Impatto della vaccinazione sulla riduzione delle malattie in USA^{2,3}

MALATTIA	NUMERO DI CASI PRIMA DELLA VACCINAZIONE	NUMERO CASI/ ANNO 2010	% RIDUZIONE
DIFTERITE	21.053	0	100%
PERTOSSE	200.752	21.291	89%
POLIO	16.316	0	100%
TETANO	580	8	99%

La **vaccinazione** comporta benefici per effetto diretto sui soggetti vaccinati, ma anche in modo indiretto, fornendo protezione ai soggetti non vaccinati (protezione comunitaria o 'immunità di gregge' - *herd immunity*).

In Italia, le malattie per le quali sono state condotte vaccinazioni di massa o universali nell'infanzia sono pressoché eliminate (Poliomielite, Difterite) o ridotte ad un'incidenza molto bassa (Tetano, Epatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b); per altre malattie, tipiche dell'infanzia, si è pervenuti ad una veloce e costante diminuzione dell'incidenza grazie all'aumento delle coperture vaccinali (pertosse, morbillo, rosolia, parotite).

La storia delle vaccinazioni è costellata di enormi successi ottenuti soprattutto nei bambini. Esse sono state pertanto da sempre considerate misure preventive per la popolazione pediatrica, nella quale si verificavano storicamente la maggior parte dei casi delle malattie prevenibili. Malauguratamente, deve essere segnalato che negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo calo delle coperture vaccinali, sia nazionali che regionali, per singola malattia prevenibile. Si osserva, infatti, una flessione delle coperture vaccinali per i vaccini contenuti nel vaccino esavalente (polio, difterite, tetano, pertosse, Epatite B ed Emofilo influenzae), mancando pertanto il raggiungimento degli obiettivi di copertura previsti. Inoltre, lo scenario epidemiologico e demografico è oggi radicalmente mutato nei Paesi industrializzati.

1 <http://www.vaccinarsi.org/vantaggi-rischi-vaccinazioni/il-valore-scientifico-e-sociale-della-vaccinazione.html>

2 Centers for Disease Control and Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children – United States, 1900-1998. MMWR 1999; 48:243-8. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00056803>

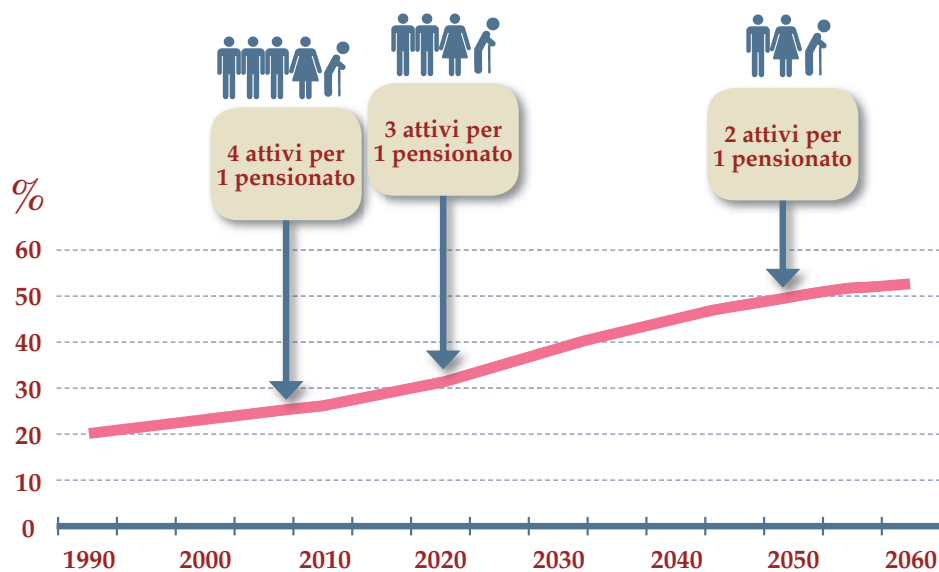
3 Centers for Disease Control and Prevention. Impact of Vaccines in the 20th & 21st Centuries. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>

Se il mantenimento di elevate coperture nei bambini può garantire ancora il controllo delle malattie infettive in età infantile, le istituzioni sanitarie devono confrontarsi, infatti, con nuove sfide della salute pubblica, sempre più importanti e derivanti dall'incremento della speranza di vita:

- la più **lunga sopravvivenza di pazienti con malattie croniche** (cardiopatie, broncopneumopatie, patologie metaboliche, etc.) ha prodotto una popolazione di soggetti fragili che nel corso di malattie infettive vaccino-*prevenibili* possono più frequentemente presentare complicanze, o scompenso della patologia cronica sottostante, e la cui gestione clinica è complessa e si associa ad un ingente impegno di risorse umane ed economiche;
- il fenomeno **dell'immunosenescenza**, riducendo progressivamente la funzione del sistema immunitario, non garantisce una adeguata risposta fisiologica alle malattie infettive e si associa con la riduzione dell'immunità acquisita nell'infanzia. Questo fenomeno rende necessario programmare interventi d'immunizzazione di richiamo (booster);
- **l'invecchiamento attivo ed in salute**: l'estensione dell'età in condizioni di buona salute, inoltre, ha esteso la popolazione di soggetti adulti ed anziani attivi che possono dedicarsi ad attività lavorative o di tempo libero molto al di là dell'epoca del pensionamento; queste persone svolgono un rilevante ruolo di supporto sociale e familiare.

La domanda di salute - e di conseguenza le risorse sanitarie - nei prossimi anni è destinata a crescere, spinta da fattori di tipo socio-demografico, epidemiologico e tecnologico. Le dinamiche più importanti sono quelle legate all'invecchiamento demografico e alle cronicità. La percentuale di soggetti adulti europei di età superiore agli 80 anni aumenterà ancora, raggiungendo il 10% nel 2050⁴. In Italia l'aspettativa di vita alla nascita nel 1920 si attestava intorno ai 54 anni, mentre chi nasce oggi si prevede possa vivere mediamente fino ad oltre 80 anni. È inoltre ragionevole ritenere che il trend di crescita dell'aspettativa di vita alla nascita prosegua anche nei prossimi decenni. Nel 2050 più di un terzo della popolazione italiana avrà più di 65 anni: si tratta della quota di popolazione che già oggi assorbe circa il 50% della spesa sanitaria (Figura 1). Aumenterà la prevalenza di alcune patologie croniche come diabete, tumori, malattie cardiovascolari e malattie neurodegenerative e saranno necessarie sempre maggiori risorse per garantire ai cittadini le migliori cure. Anche dal punto di vista socio-economico, l'attuale cambiamento demografico porterà, nel 2050, ad avere 2 persone in attività lavorativa verso una pensionata (oggi il rapporto è 4 a 1). Ciò produrrà un impatto anche a livello di entrate fiscali.

Fig. 1 – Cambiamento demografico al 2050 e riduzione del rapporto tra popolazione attiva e pensionata



Appare evidente, pertanto, che le vaccinazioni dell'adulto devono essere sistematicamente valutate e proposte alle popolazioni target, per continuare a ottenere benefici concreti attraverso le strategie d'immunizzazione che includono anche le principali vaccinazioni dell'adulto (Tabella 2).

⁴ Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2013: OECD Indicators. OECD Publishing, 2013: pp 163. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2013-en

Tab. 2 – Le malattie prevenibili con vaccinazioni nell'età adulta.

MALATTIA PREVENIBILE CON VACCINAZIONE	ELEMENTI CHIAVE PER LA VACCINAZIONE
INFLUENZA	<ul style="list-style-type: none"> - la vaccinazione riduce la letalità¹ del 65% (pz con ictus), 55% (pz con diabete), 45% (pz con malattie cardiovascolari) - riduzione del 60% delle riacutizzazioni di BPCO² - riduzione delle ospedalizzazioni di >76,8%³
MALATTIE PNEUMOCOCICHE	<ul style="list-style-type: none"> - 400.000 - 2,3 M di casi attesi in EU⁴ - in EU, nel 2011, l'incidenza maggiore di malattie pneumococchiche invasive si è osservata nella fascia >65 anni di età⁵ seguita dai bambini nel primo anno di vita (11.3 casi su 100.000). - riduzione significativa dei casi di IPD (invasive pneumococcal disease) e CAP (community-acquired pneumonia) - riduzione con la vaccinazione del 50% del rischio di infarto del miocardio⁶
DIFTERITE TETANO PERTOSSE POLIO	<ul style="list-style-type: none"> - la difterite non è stata eliminata in EU e la maggior parte dei casi si presenta nella fascia di età 45-65 anni⁷ - il tossoide difterico ha una efficacia stimata del 97%⁸ - 80% dei casi di tetano si presenta in soggetti 45-64 anni - la vaccinazione anti tetanica è efficace nel 100% dei casi - la pertosse è presente in EU ed espone ad un elevato rischio i bambini non vaccinati - si stima che i casi di pertosse negli adulti siano almeno 100 volte maggiori di quanto riportato⁹ - mantenere alte coperture vaccinali per la polio è fondamentale per mantenere lo status di polio-free - l'efficacia della vaccinazione primaria con 3 dosi è del 99%
HERPES ZOSTER	<ul style="list-style-type: none"> - il rischio di sviluppare herpes zoster è elevato ed aumenta con l'aumentare dell'età a partire dai 50 anni¹⁰ - circa il 20% dei casi di HZ sviluppano una PHN (nevralgia post-herpetica) sino ad oltre il 40% dei casi >60 anni di età¹¹ - pazienti con HZ hanno un rischio maggiore del 31% di presentare un ictus ischemico¹² - il vaccino è efficace nel prevenire HZ e PHN e riduce le ospedalizzazioni per HZ del 65%¹³

1 Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ and Chou P. Impact of Influenza Vaccination on Major Cause-Specific Mortality. *Vaccine* 2007; 25:1196-1203

2 Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status. *Curr Opin Pulm Med* 2009

3 Talbot HK, Zhu Y, Chen Q, et al. Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalisations in adults, 2011-2012 influenza season. *Clin Infect Dis* 2013;56(12):1774-1777

4 European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 18. Acute lower respiratory infections. Available at: <http://www.erswhitebook.org/chapters/acute-lower-respiratory-infections/>

5 European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>

6 Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, Lanthier L, Smieja M, Pilon D. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. *CMAJ*. Oct 7, 2008

7 European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 vaccine-preventable diseases. Stockholm: ECDC; 2014.

8 Centers for Disease Control and Prevention. «Tetanus». Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink book: Course Textbook - 11th Edition Second Printing (May 2011). Washington, D.C. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/tetanus.pdf>

9 Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Adults Aged 65 Years and Older — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* June 29, 2012; 61(25):468-470

10 Update on Recommendations for Use of Herpes Zoster Vaccine *MMWR* / August 22, 2014 / Vol. 63 / No. 33
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6333a3.htm>

11 Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 2007

12 Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. *Stroke*. 2009; 40(11):3443-8

13 Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011;305(2):160-166.

Gli esperti concordano nel ritenere che un approccio vaccinale per tutta la vita possa garantire elevate coperture vaccinali nella popolazione adulta. Diversi gruppi quali European Union of Geriatric Medicine Society (EUGMS) e International Association of Geriatrics and Gerontology – European Region (IAGGER) raccomandano un approccio preventivo integrato non solo nelle età pediatriche ma anche nell'età adulta⁵. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS –WHO) in un recente report ha specificamente trattato la rilevanza delle politiche vaccinali per gli adulti al fine di un invecchiamento in salute⁶:

- enfasi sulle strategie di *healthy ageing*, il cui obiettivo finale è supportare le abilità funzionali;
- un approccio alla vaccinazione “per tutta la vita” (*life course*) è un elemento chiave per un invecchiamento in salute;
- l'approccio principale di una strategia per un invecchiamento attivo deve considerare il coinvolgimento della popolazione e si deve basare su una politica dei diritti umani;
- necessità di promuovere le vaccinazioni con idonei programmi formativi ed informativi.

a. Il valore economico della vaccinazione

I benefici derivanti dalle vaccinazioni non sono limitati al miglioramento di situazioni cliniche o epidemiologiche, come la prevenzione di malattie e dei loro esiti, con le conseguenze economiche a questo connesse, ma esse sono anche in grado di promuovere la crescita economica dei Paesi ed anche la riduzione della povertà. Il valore economico delle vaccinazioni, in aggiunta a quello scientifico, è un aspetto che dovrebbe favorirne la massima diffusione. In tale ottica, le vaccinazioni sono un investimento per i sistemi sanitari, derivando, dalla riduzione delle malattie prevenibili da vaccino, un risparmio di costi diretti e indiretti, che in una visione a medio e lungo termine favorisce la sostenibilità dei sistemi sanitari ed economici di un Paese. La vaccinazione occupa uno dei posti più elevati nella classifica delle tecnologie sanitarie in base al costo per anno di vita guadagnato e casi di malattia evitati: la spesa in vaccini costituisce uno dei modi migliori e più redditizi per la Società e il Servizio Sanitario di investire le scarse risorse disponibili.

Oltre al valore clinico-epidemiologico ed economico delle vaccinazioni, deve essere considerato anche il valore sociale della pratica vaccinale. Il fenomeno della protezione comunitaria ottenibile per molti vaccini, a seguito del raggiungimento di un'elevata copertura immunitaria nella popolazione bersaglio, più comunemente nota come “immunità di gregge”, ha rappresentato da sempre il valore aggiunto della vaccinazione a livello sociale. Anche per tale motivo i benefici della vaccinazione devono essere garantiti in modo equo, senza disparità, per tutta la popolazione. Il valore sociale delle vaccinazioni si riflette sia sul singolo individuo sia sulla collettività. L'impatto sulla salute della popolazione risulta dunque notevole in termini di contenimento dei danni della malattia o delle sue complicanze (morbilità, mortalità, ricorso a cure mediche, ospedalizzazioni) e di riduzione dei costi sia diretti che indiretti. I costi della malattia, della disabilità e della morte prematura, rappresentano infatti degli enormi ostacoli allo sviluppo e al benessere della Società. Inoltre è sempre più urgente e necessario migliorare ed estendere l'offerta vaccinale a favore degli adulti e degli anziani, in quanto l'Italia, con la Germania e il Giappone, rappresenta uno dei Paesi più longevi al mondo e gli anziani vanno considerati come una risorsa – e non soltanto un costo - per la Società. Le malattie infettive prevenibili da vaccino richiedono un approccio globale e non localistico per la loro prevenzione e il loro controllo: le grandi battaglie dell'OMS per l'eliminazione o la rimozione di una malattia infettiva sono spesso realizzate in base a strategie vaccinali globali. Tali strategie richiedono necessariamente l'eliminazione di ogni forma di barriera ideologica e politica, ma anche di ostacoli economici e culturali, a favore di un approccio collettivo e globale a difesa della salute delle popolazioni.

In sintesi la prevenzione vaccinale è un cardine imprescindibile all'interno del Sistema Sanitario, la cui efficiente implementazione richiede un attivo coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari, ciascuno per le proprie competenze e responsabilità, per favorire il corretto adempimento degli obiettivi di copertura vaccinale indicati dalle politiche vaccinali e salvaguardare l'indiscusso valore sociale delle vaccinazioni.

La prevenzione è una delle risposte più appropriate alle sfide per la salute e lo sviluppo di una popolazione contribuendo a migliorare la salute di una popolazione che invecchia. Oggi, la vaccinazione rappresenta

5 Michel GP, Gusmano M, Blank PR, Philp I. Vaccination and healthy ageing: How to make lifecourse vaccination a successful public health strategy. *Eur Geriatr Med* 2010; 1(3): 155–165 .doi:10.1016/j.eurger.2010.03.013

6 World Report on Ageing and Health, WHO. 2015 (<http://www.who.int/ageing/en/>)

solo lo 0,3% della spesa sanitaria in Paesi dell'UE come la Francia e l'Italia⁷. Benché solo una piccola frazione del budget sanitario venga assegnata ai programmi di vaccinazione in Europa, essi giocano un ruolo centrale nelle politiche di prevenzione e sono riconosciuti come uno degli interventi di Sanità Pubblica più virtuosi a favore dell'efficienza del sistema sanitario^{8, 9}.

La vaccinazione rappresenta uno degli interventi sanitari dal miglior profilo costo-beneficio. Le vaccinazioni, infatti, grazie ai casi di malattia prevenuti e alle relative complicanze evitate, possono generare importanti risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale oltreché per la Società stessa. In Italia, abbiamo esempi di politiche vaccinali che hanno prodotto risultati eccellenti in termini di *outcome*, come quella relativa alla vaccinazione universale contro l'epatite B¹⁰ o contro la varicella nelle otto Regioni in cui è stata introdotta, in termini di riduzione della morbilità e dei costi correlati¹¹.

Per quanto riguarda la vaccinazione influenzale su tutta la popolazione osservata, con gli attuali tassi di copertura vaccinale, oggi sono evitati 1,6 milioni di casi, 45 mila ospedalizzazioni e 701 mila visite specialistiche, risparmiando in questo modo € 248 milioni e salvando più di 25 mila persone l'anno. Secondo le stime fatte, l'aumento della copertura vaccinale al valore raccomandato OMS del 75% si potrebbero evitare ben 3,2 milioni di casi l'anno, 69 mila conseguenti ospedalizzazioni, 1,3 milioni di visite specialistiche, risparmiando € 438 milioni e scongiurando ben 35 mila morti l'anno (Tabella 3).

Tab. 3 – Vaccinazione influenzale: benefici con i tassi di copertura (CV) attuali e stimati al valore raccomandato OMS del 75% (dati elaborati da Preaud et al.: *Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. BMC Public Health 2014 14:813*)

Evitati/ stagione	Con attuali CV	Con CV=75%
Casi	-1,6M	-3,2M
Ospedalizzazioni	-45.325	-69.117
Visite MMG	-701.234	-1,4M
Vite salvate	25.000	35.000
Costi	-248M €	-438M €

La Tabella 4 riporta la ripartizione del risparmio al tasso di copertura vaccinale (CV) attuale e di quello al tasso di copertura raccomandato dall'OMS pari al 75% che è stimato in € 438 milioni imputabili a visite specialistiche (€ 44 milioni), a ospedalizzazioni (€ 188 milioni) e ai costi indiretti, quali ad es., i giorni di lavoro persi (€ 208 milioni).

Tab. 4 – Ripartizione del risparmio al tasso di copertura vaccinale (CV) (dati elaborati da Preaud et al.: *Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. BMC Public Health 2014 14:813*)

Eventi	Costi evitati con attuali CV	Costi evitati con CV 75%
Visite specialistiche	- €22 milioni	- €44 milioni
Ospedalizzazioni	- €131 milioni	- €188 milioni
Giorni di lavoro persi	- €96 milioni	- €208 milioni
Totale	- €248 milioni	- €438 milioni

7 Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. National Health Accounts 2013 [Comptes Nationaux de la Santé 2013]. Paris, France: 2014.

8 Ehreth J. The global value of vaccination. *Vaccine*. 2003;21(7-8):596-600.

9 OECD. Health at a Glance 2011: OECD Indicators

10 Boccalini S, Taddei C, Ceccherini V, Bechini A, Levi M, Bartolozzi D, et al. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy: An a posteriori evaluation and forecast of future benefits. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(5): 1119-28.

11 Bechini A, Boccalini S, Baldo V, Cocchio S, Castiglia P, Gallo T, et al. Impact of universal vaccination against varicella in Italy: Experiences from eight Italian Regions. *Hum Vaccin Immunother*. 2014 Aug 6;11(1).

La vaccinazione riveste un ruolo importante nell'ottica della sostenibilità dei Servizi Sanitari, in particolare nel contesto della crescente pressione sui loro bilanci. I vaccini generano risparmi evitando ricoveri, interventi medici, ricorso ai farmaci e infezioni nosocomiali. Lo studio più completo effettuato negli Stati Uniti sulle vaccinazioni pediatriche ha concluso che, per ogni dollaro investito nella vaccinazione dei bambini, 3 e 10 dollari vengono risparmiati rispettivamente in costi diretti e costi sociali. Oltre ad un favorevole impatto sulle risorse sanitarie, la vaccinazione contribuisce alla produttività, alla crescita economica ed alla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale. Su scala nazionale, l'onere economico delle malattie infettive può essere considerevole: in Italia è stato stimato, ad esempio, per la varicella essere di circa € 97 milioni annui e che, grazie ad una strategia di vaccinazione, può essere ridotto di circa 50 milioni di euro annui. Un altro studio sul territorio italiano ha stimato che, grazie alla vaccinazione antivaricella, con una copertura vaccinale del 90%, si potrebbero prevenire il 57% dei casi di morte e il 68% delle ospedalizzazioni¹² e il programma di vaccinazione di routine si è dimostrato non solo costo-efficace ma anche *cost-saving*, ovvero in grado di generare risparmi, sia per il SSN che per la Società. In un contesto di sfida demografica senza precedenti in Europa, i programmi di vaccinazione per gli anziani contribuiscono ad un invecchiamento più attivo e più sano della popolazione.

Il numero di persone sopra i 65 anni raddoppierà nei prossimi 50 anni, e quello degli over 80 triplicherà¹³, non solo rendendo più difficile sostenere le pensioni statali, ma sollevando anche la questione di chi si prenderà cura di questa popolazione da un punto di vista sia sanitario che sociale. Se ogni anno si vaccinassero tutti i soggetti candidati a tutte le vaccinazioni raccomandate, i costi sostenuti per questo intervento massivo di immunizzazione sarebbero comunque minori dei costi complessivi sostenuti dal Sistema Sanitario Nazionale, ad esempio, per i gastroprotettori appartenenti alla classe degli inibitori della pompa protonica, che rappresentano la terza voce di spesa farmaceutica in Italia.

b. Sicurezza della vaccinazione

La vaccinazione rappresenta un atto di natura medica, di esecuzione pratica relativamente semplice sotto la diretta responsabilità di un medico e assicurata dall'immediata disponibilità di alcuni presidi essenziali di pronto intervento (adrenalina, cortisonici, ossigeno, defibrillatori - *Gestione ambulatoriale dell'anafilassi dopo vaccinazione* <http://www.sip.it/per-il-medico/gestione-ambulatoriale-dell'anafilassi-dopo-vaccinazione>).

Pertanto, i vaccini sono sicuri se somministrati da personale qualificato rispettando norme di buona pratica (uso di vaccini conservati in modo appropriato, utilizzazione di siringhe sterili e monouso, rispetto delle vie e delle sedi di inoculazione prescritte) e tenendo conto di eventuali circostanze che possano controindicare, in maniera definitiva o temporanea, la vaccinazione. I vaccini utilizzati sono farmaci che rispettano le norme di produzione nazionali ed internazionali; inoltre ogni lotto di vaccino registrato e commercializzato viene sottoposto a controlli di sicurezza ed efficacia da parte delle Autorità competenti.

Le controindicazioni alla vaccinazione

Esistono alcune situazioni che possono controindicare la vaccinazione

- a. controindicazioni temporanee** - si tratta di situazioni transitorie che escludono la vaccinazione solo per il periodo di tempo in cui sono presenti:
 - malattie acute con febbre di grado elevato
 - vaccinazioni con virus vivi (quali MPR - morbillo-parotite-rosolia - e OPV - trivalente poliovirus orale) se nei 30 giorni precedenti è stato somministrato un altro vaccino a virus vivi
 - terapia, in corso, con farmaci che agiscono sul sistema immunitario o con cortisonici ad alte dosi
- b. controindicazioni permanenti** - è opportuno che al soggetto non vengano somministrati alcuni vaccini quando:
 - ha manifestato gravi reazioni allo stesso vaccino somministrato in precedenza o a suoi componenti
 - è affetto da alcune malattie congenite del sistema immunitario (controindicazione per i soli vaccini vivi attenuati)

¹² Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy: An economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(13): 83955.

¹³ European Commission - The 2012 Ageing Report. Economic and budgetary projections for the 27 EU Member States (2010-2060).

È importante che eventuali patologie congenite o acquisite del sistema immunitario vengano accuratamente valutate caso per caso. Considerare qualsiasi condizione di difetto del sistema immunitario quale controindicazione alla vaccinazione, anche con vaccini vivi ed attenuati, è estremamente pericoloso, e può anche determinare morte del soggetto per mancata prevenzione in situazioni in cui la vaccinazione era ancor più importante che nel soggetto immunocompetente.

Se il bambino è affetto da malattie quali leucemie, tumori, AIDS, la situazione va valutata caso per caso. La vaccinazione potrebbe infatti essere importantissima per la protezione del soggetto se effettuata in fase di remissione della patologia, o nel periodo che intercorre tra cicli susseguenti di terapia. In questi casi si consiglia di vaccinare regolarmente i contatti familiari ed altri contatti stretti (protezione indiretta del paziente).

Alcune situazioni non rappresentano vere e proprie controindicazioni ma, piuttosto richiedono l'adozione di **precauzioni** nella somministrazione del vaccino (quali la disponibilità di antipiretici). I genitori devono, quindi, segnalare al medico vaccinatore: reazioni febbrili importanti ad una precedente dose dello stesso vaccino; episodi di irritabilità (quali il pianto persistente e inconsolabile) che si siano manifestati in seguito a precedenti vaccinazioni; presenza, nella storia della famiglia o del bambino stesso, di convulsioni febbrili; somministrazione recente di immunoglobuline (in quest'ultimo caso il rischio non è quello di eventi avversi, ma piuttosto di mancanza di efficacia della vaccinazione), terapia immunosoppressiva in atto (anche se queste informazioni vengono raccolte attraverso il triage prevaccinale)

Effetti indesiderati delle vaccinazioni

Come tutti i farmaci anche i vaccini possono causare effetti indesiderati, ma questi sono, nella maggior parte dei casi, di lieve entità e transitori, consistendo per lo più in febbre e reazione infiammatoria nel punto di inoculazione che possono essere trattati con antinfiammatori ed antipiretici.

Un reale rapporto causa-effetto tra lesioni invalidanti e vaccinazioni è stato dimostrato soltanto nel caso dell'associazione tra vaccinazione antipoliomielitica orale (OPV) e polio paralitica associata a vaccino (con una frequenza stimata in un caso ogni 2.000.000 di dosi somministrate). In tali rarissime situazioni il vaccino antipolio orale può provocare una malattia simile alla poliomielite da virus selvaggio. Oggi tale rischio, che era giustificato in un'ottica di rapporto rischi/benefici quando la poliomielite da virus selvaggio provocava da centinaia a migliaia di casi di malattia ogni anno, è stato completamente annullato, dal momento che da quando la poliomielite è stata dichiarata eliminata dalla Regione Europea, l'Italia ha immediatamente abbandonato il vaccino anti-poliomielite vivo attenuato, passando al vaccino inattivato oggi contenuto nel vaccino esavalente.

Altro possibile evento avverso di un certo rilievo riconosciuto è la porpora trombocitopenica transitoria (abbassamento del livello ematico delle piastrine) che si verifica in 1 caso ogni circa 30.000 dosi di vaccino Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR). Si tratta di una situazione temporanea, entro le 6 settimane, che non esita in conseguenze permanenti e si risolve spontaneamente. La storia clinica di un episodio di porpora trombocitopenica entro le sei settimane dopo una prima dose di vaccino MPR viene considerata una "precauzione" per la somministrazione di una seconda dose dello specifico vaccino: necessaria valutazione ed analisi rischio/beneficio.

Eventi avversi più seri si manifestano solo molto raramente (un caso ogni centinaia di migliaia o milioni di dosi somministrate). Alcuni eventi segnalati in associazione con le vaccinazioni sono così rari che è impossibile valutare la dimensione del rischio e provare l'esistenza di un effettivo rapporto di causalità con le vaccinazioni (in altre parole, i numeri sono del tutto simili tra vaccinati e non vaccinati).

Numerose sono invece le attribuzioni di gravi eventi avversi o sindromi a uno o più vaccini che sono assolutamente prive di alcun fondamento. Tra le più note, quella tra vaccino MPR e autismo. Tale associazione, studiata in oltre 25 studi scientifici pubblicati sulle più accreditate riviste mediche, e che hanno coinvolto centinaia di migliaia di bambini, si è rivelata essere una semplice associazione temporale, visto che l'autismo si manifesta naturalmente negli stessi mesi in cui si effettua tale vaccinazione. Questi studi non dimostrano alcuna evidenza scientifica a supporto di un legame tra vaccino MPR e disordini dello spettro autistico (Vaccini: decalogo antibufale - Società Italiana di Pediatria - <http://vaccini.sip.it/news-vaccini/335/>).

Analogamente, nel passato si è fatto spesso riferimento ad un presunto rapporto tra sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e vaccinazione anti-Diftero-Tetano-Pertossica (DTP). Approfonditi studi scientifici ed epidemiologici hanno smentito categoricamente l'esistenza di qualsiasi rapporto tra tali eventi. La maggior parte dei decessi SIDS avviene nell'arco di tempo in cui abitualmente viene completato il ciclo di base della vaccinazione DTP ed è, quindi per mera coincidenza temporale che, in alcuni casi, la

somministrazione di una dose di DTP preceda di alcune ore o di alcuni giorni la morte improvvisa di un bambino. Studi condotti negli anni '80 hanno invece dimostrato che il numero dei decessi SIDS associati temporalmente alla vaccinazione DTP rientrava nell'ambito degli eventi attesi per quella fascia di età.

Valutazione del beneficio e del rischio

Se le vaccinazioni non portassero alcun tipo di beneficio, sia su un piano individuale che su un piano collettivo, anche un solo evento avverso grave sarebbe ingiustificabile e inaccettabile. Le vaccinazioni hanno invece consentito di salvare milioni di vite e di prevenire innumerevoli casi di malattie e di complicazioni, tanto nei Paesi industrializzati quanto in quelli in via di sviluppo. Considerazioni scientifiche ed etiche impongono di continuare l'attuazione di programmi di vaccinazione di massa in forme e modalità adeguate alla situazione epidemiologica e socio-sanitaria di ogni Paese. Sotto il profilo comunicativo, vi è una profonda differenza nell'indicazione all'uso di farmaci (prescritti a un soggetto malato per curarlo) e vaccini (raccomandati o resi obbligatori a un soggetto sano per evitargli una malattia futura, più o meno probabile in un orizzonte temporale ampio). Tale differenza rende meno accettabile per il singolo soggetto candidato alla vaccinazione l'ipotesi di un rischio associato alle vaccinazioni, e impone un profilo di sicurezza molto elevato.

L'approccio scientifico-razionale di **valutazione del rischio** distingue generalmente tre fasi procedurali:

- identificazione del rischio
- stima del livello e della portata di danno potenziale del rischio
- valutazione dell'accettabilità del pericolo rispetto ad altri rischi

Le Istituzioni e gli Organi da essi dipendenti, che hanno la responsabilità costituzionale di tutela della salute del singolo e della collettività, hanno l'obbligo di applicare nella fase di **gestione del rischio** (es. rischio clinico in ambito sanitario) ogni cautela razionale, applicando i principi legislativi, etici, deontologici, alla valutazione rischi/benefici. Qualora sussista la **condizione di incertezza scientifica** che non rende possibile una valutazione completa dei rischi potenziali (e, quindi, della possibilità che un danno si verifichi concretamente), spetta ai responsabili istituzionali, tenuto conto anche delle preoccupazioni dell'opinione pubblica, individuare quale sia il livello minimo di "rischio accettabile" per la Società. Fondamento del percorso logico-valutativo del rischio è il **principio di precauzione**. Esso può anche essere considerato come una generalizzazione moderna del principio deontologico di Ippocrate "*primum non nocere*" (principio deontologico professionale che disciplina l'attività medica). Il Principio di precauzione è un elemento di buon senso, secondo i comuni canoni della morale e della deontologia professionale, che garantisce che in assenza di certezze e in presenza di elementi di eventuale rischio, l'atteggiamento migliore è quello precauzionale.

Nella valutazione del beneficio vanno considerati i seguenti punti:

Vantaggio dalla somministrazione del vaccino. Il vantaggio offerto dalla vaccinazione va considerato in termini di efficacia della somministrazione della specifica dose di vaccino. Ad esempio la somministrazione della prima dose di vaccino MPR offre un elevato vantaggio: efficacia protettiva del 95% per morbillo, quasi del 100% per rosolia e di circa l'80% per parotite.

Probabilità di contrarre la malattia. Per riuscire a definire la probabilità di contrarre la malattia occorre considerare innanzitutto il rischio generale che normalmente dipende dall'incidenza della malattia e, per la maggior parte delle malattie prevenibili con vaccinazione, dal livello di copertura vaccinale nella popolazione. Vanno inoltre considerati altri fattori che possono aumentare il rischio come l'eventuale esposizione ad un caso, il viaggio in zone ad alta endemia, oppure la presenza di un rischio professionale o legato a comportamenti individuali.

Frequenza e gravità delle complicanze della malattia. Nel definire questo aspetto devono essere considerate soprattutto la frequenza e la gravità delle complicanze. La gravità della malattia è influenzata dalla presenza di fattori come l'età o la presenza di altre patologie che aumentano il rischio di complicanze. Per esempio la frequenza di *Herpes Zoster* e nevralgia post herpetica aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età a partire dai 50 anni e pertanto nella fascia di età superiore andrebbe collocata la strategia vaccinale idonea.

Nella valutazione del rischio da vaccinazioni va considerata la *frequenza e gravità delle complicanze degli eventi avversi*. La dimensione del rischio può essere direttamente valutata ricorrendo all'individuazione degli eventi avversi e della loro frequenza e gravità. Nella valutazione hanno importanza soprattutto gli eventi avversi gravi e gli eventi avversi che possono determinare danni permanenti. Gli eventi avversi transitori, anche di un certo rilievo, raramente possono avere una dimensione tale da superare i vantaggi che si ottengono

evitando la malattia con la vaccinazione. In queste occasioni, la vaccinazione può non essere eseguita solo se il rischio di malattia è molto basso ed è sostanzialmente nullo il rischio di complicanze importanti conseguenti ad essa. Il personale sanitario che esegue una vaccinazione deve verificare la presenza di controindicazioni e/o di precauzioni in ogni persona prima di somministrare il vaccino. La raccolta di queste informazioni può effettuarsi utilizzando una scheda anamnestica standardizzata¹⁴ (Tabella 5). Non è necessario misurare la febbre o eseguire una visita medica prima della vaccinazione a meno che la persona non appaia ammalata o riferisca una malattia in corso e sia, quindi, opportuno valutare se eseguire comunque la vaccinazione. Allo stesso modo non vi sono esami di laboratorio o altri accertamenti diagnostici da eseguire di routine prima della vaccinazione a tutti coloro che appaiono in buona salute.

Una considerazione finale è oggi particolarmente importante: alcuni genitori mettono in dubbio la perdurante necessità di vaccinare i propri figli per malattie ormai scomparse dal nostro territorio, o la cui incidenza si è molto ridotta. Tale atteggiamento parte dalla premessa errata che le malattie scomparse non possano tornare.

In realtà, la bassissima o nulla incidenza di tali malattie è proprio legata alla elevata copertura vaccinale. L'abbassamento delle coperture potrebbe portare in breve tempo alla ricomparsa di tali malattie, ancora presenti in altre aree geografiche.

Solo quando si sia raggiunta l'eradicazione (per ora ottenuta solo con il vaiolo), che è la permanente scomparsa di tutti i casi di malattia e dell'agente responsabile in tutto il mondo, è possibile sospendere per sempre la vaccinazione nella popolazione.

Tab. 5 – Scheda “triage prevaccinale” in corso di approvazione nel documento “Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. V Edizione - Gennaio 2017”

TRIAGE PREVACCINALE	
Cognome Nome e Data nascita:	Data esecuzione/...../.....
1) Sta bene oggi? (per i minori: anamnesi raccolta da genitore)	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si
2) Vi sono casi di immunodeficienza congenita nei genitori e fratelli?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si
3) Negli ultimi tre mesi è stato sottoposto a terapia radiante?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si
4) Nell'ultimo anno ha ricevuto derivati del sangue come: trasfusioni o immunoglobuline?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si
5) E' in gravidanza?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si
6) Ha ricevuto altre vaccinazioni nelle ultime 4 settimane?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si
7) Il bambino è nato prematuro? (età gestazionale inferiore alla 37° settimana)	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si
8) Ha o ha avuto malattie importanti?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si*
* Specificare se: - malattia neurologica (quale?): - malattia con immunodeficienza (quale?): - infezioni ricorrenti e/o recidivanti* (quale?):	
9) Ha mai avuto convulsioni?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si*
*Specificare se: - con febbre <input type="checkbox"/> si - senza febbre <input type="checkbox"/> si	
10) Il bambino ha familiarità (genitori e/o fratelli) per convulsioni?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si*
*Specificare se: - con febbre <input type="checkbox"/> si - senza febbre <input type="checkbox"/> si	
11) Negli ultimi tre mesi ha assunto farmaci in continuità?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si*
*Specificare se: - cortisonici ad alte dosi <input type="checkbox"/> si - antineoplastici <input type="checkbox"/> si - immunosoppressori <input type="checkbox"/> si	
12) E' allergico a qualche alimento, farmaco o vaccino?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si*
*Specificare se: - si tratta di un alimento o farmaco? <input type="checkbox"/> si - si tratta di un vaccino o di un suo componente? <input type="checkbox"/> si	
13) Ha avuto reazioni dopo le precedenti vaccinazioni?	<input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si*
* Specificare se: - reazioni importanti di entità tali da richiedere un consulto medico? <input type="checkbox"/> si** **Specificare e compilare scheda di segnalazione reazione avversa a vaccino	
VACCINAZIONI PROPOSTE:	
Firma dell'operatore che ha raccolto l'anamnesi:	

14 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1947_allegato.pdf

B) RAGGIUNGERE E MANTENERE GLI OBIETTIVI DI SANITÀ PUBBLICA: COMUNICARE IL VALORE POSITIVO DELLE VACCINAZIONI SUPERANDO LA *VACCINE HESITANCY*

Ogni anno grazie alle vaccinazioni si evitano tra i due e i tre milioni di decessi nel mondo, eppure si stima che circa 18,7 milioni di bambini non abbiano ricevuto i cicli vaccinali di base. Le vaccinazioni sono vittima del loro stesso successo: non si riconosce più, infatti, che lo stato di salute della popolazione è notevolmente migliorato, che la mortalità, soprattutto infantile, e le complicanze invalidanti di molte malattie si sono drasticamente ridotte. La mancata consapevolezza genera confusione fino al punto di ritenere, al contrario, le vaccinazioni come causa esse stesse di malattie¹⁵.

Il fenomeno, definito in inglese come *Vaccine Hesitancy*¹⁶, e in italiano come dissenso all'offerta vaccinale completa o "esitazione vaccinale" (ritardo nell'adesione o rifiuto della vaccinazione, nonostante la disponibilità di servizi vaccinali; il termine comprende elementi quali incertezza e indecisione, ritardo e riluttanza), è complesso e in aumento. Le motivazioni principalmente addotte sono il timore di effetti collaterali, la percezione di pareri discordi sull'opportunità di vaccinarsi – anche tra medici e operatori sanitari – e una generica diffidenza che correla direttamente con l'esercizio prioritario della propria libertà di scelta dettata da opinioni personali o ideologie.

Alla fine di luglio 2016 lo Stato della California (USA) ha sancito che i convincimenti personali non sono motivo accettabile di esenzione dalle vaccinazioni e ha rinforzato il filtro scolastico, rendendo non legalmente ammissibile il rifiuto delle vaccinazioni per motivi religiosi o filosofici. La nuova norma di fatto restringe molto l'ambito di discrezione dei genitori, proibendo alle scuole di ammettere bambini che non siano in regola con un elenco predefinito di vaccinazioni. Le uniche eccezioni ammesse sono quelle per motivi di salute. La discussione d'oltreoceano è molto pertinente anche nel nostro Paese, dove la presenza di un obbligo vaccinale è ritenuta anacronistica e la proporzione di bambini vaccinati secondo i tempi richiesti sta progressivamente diminuendo. Nonostante negli Stati Uniti il tema delle libertà individuali sia molto sentito (è oggetto del primo emendamento della Costituzione), la Corte Suprema ha chiarito ad esempio che la libertà di religione «non include la libertà di esporre la comunità o il singolo bambino alle malattie infettive». Un concetto che, in Italia, è alla base di una serie di norme o prassi che limitano le libertà individuali a favore della comunità (per esempio i periodi contumaciali per rientrare a scuola dopo una malattia infettiva contagiosa, l'allontanamento dal lavoro per chi opera in certi settori, etc.), e che normalmente non vengono messe in discussione.

Nel caso delle vaccinazioni dell'infanzia, le opinioni e le percezioni dei singoli genitori sono cruciali: essere responsabili della salute del proprio bambino implica l'adozione di misure di protezione di riconosciuta efficacia. L'adesione alle vaccinazioni dovrebbe essere basata sulla consapevolezza che nel Servizio Sanitario Nazionale le raccomandazioni a vaccinare sono sostenute da evidenze scientifiche, mentre il "non vaccinare" attualmente è basato soprattutto su opinioni personali non suffragate da prove scientifiche. Una dicotomia con cui gli operatori sanitari oggi si devono confrontare¹⁷.

Il Gruppo Strategico di Esperti (SAGE) sulle Vaccinazioni dell'OMS¹⁸ in una monografia della rivista *Vaccine* pubblicata nel 2015 ha rimarcato che è urgente e necessario sviluppare sistemi istituzionali e competenze organizzative a livello locale, nazionale e globale al fine di identificare, monitorare e indirizzare proattivamente l'esitazione vaccinale, di rispondere tempestivamente ai movimenti anti-vaccinatori in caso di disinformazione o di potenziali eventi avversi¹⁹. Appare necessario coinvolgere il maggior numero di *stakeholder* nel processo decisionale e comunicativo sui programmi vaccinali. Le raccomandazioni finali del SAGE si concentrano in tre categorie principali:

15 <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/CommentoFranco2014.asp>

16 http://www.who.int/immunization/programmes_systems/vaccine_hesitancy/en/
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/vaccine-hesitancy/en/>
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Current-practices-on-immunisation-policy-making-processes-Mar-2015.pdf>

17 <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/VaccineHesitancy.asp>

18 Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. WHO Recommendations Regarding Vaccine Hesitancy. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4.2015

19 <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/VaccineHesitancy.asp>

- capire i determinanti della *Vaccine Hesitancy*
- evidenziare gli aspetti organizzativi che facilitano l'adesione
- valutare gli strumenti necessari per contrastare questo fenomeno.

Su queste argomentazioni si muove anche una **mozione del Comitato Nazionale per la Bioetica** (CNB - organo della Presidenza del Consiglio della Repubblica Italiana) che è coerente con la posizione condivisa della comunità scientifica e delle istituzioni nazionali e internazionali che supportano e sostengono le politiche di vaccinazione, includendo tra gli elementi fondanti anche quelli etici²⁰. Nella mozione si esprime preoccupazione per la tendenza sempre più diffusa a dilazionare o addirittura rifiutare la somministrazione delle vaccinazioni, in quanto i **vaccini** costituiscono una delle **misure preventive più efficaci**, con un rapporto rischi/benefici particolarmente positivo e con **un valore non solo sanitario, ma etico intrinseco assai rilevante**. Governo, Regioni e Istituzioni competenti devono moltiplicare gli sforzi perché le vaccinazioni, sia obbligatorie sia raccomandate, raggiungano **una copertura appropriata** (95%) e stigmatizzare il diffondersi di falsità e pregiudizi, come quelli relativi al presunto collegamento tra vaccinazioni e autismo. Si afferma che la protezione dei bambini è prima di tutto **una responsabilità dei genitori, non un loro diritto di scelta**: secondo il criterio dell'interesse superiore del fanciullo e del suo diritto ad essere vaccinato è il bambino ad essere messo al centro con la sua salute che, a quell'età, non può ancora autodeterminarsi, e non la libertà all'autodeterminazione dei genitori, considerate le possibili conseguenze che ricadono sulla persona del figlio.

In sintesi si offrono le seguenti raccomandazioni:

- promozione attiva di campagne di informazione sulle malattie prevenibili con vaccino e sulle vaccinazioni, basate su una solida conoscenza scientifica, comprendenti anche una comunicazione efficace sui siti internet, al fine di rendere consapevole il cittadino, nel proprio stesso interesse oltre che della collettività, sia delle strategie in atto sia dei benefici attesi;
- promozione di campagne di formazione e informazione per le strutture sanitarie, gli operatori sanitari e gli operatori scolastici;
- garantire un'offerta vaccinale ampia e innovativa, basata su solide acquisizioni scientifiche e in linea con le posizioni internazionali, evitando diseguità di accesso alla popolazione;
- garantire attivamente l'offerta vaccinale gratuita alla popolazione target attraverso il coinvolgimento sinergico di tutti gli *stakeholder* del processo decisionale ed organizzativo: autorità sanitarie locali, medicina generale e pediatria di libera scelta, salute pubblica, organizzazioni territoriali delle cure primarie, operatori sanitari e specialisti delle strutture ospedaliere e degli ambulatori/strutture territoriali convenzionate;
- osservanza della raccomandazione alla profilassi vaccinale degli operatori sanitari e del personale scolastico, non escludendo l'obbligatorietà in casi di emergenza;
- monitoraggio e sorveglianza dell'omessa vaccinazione e monitoraggio continuo delle coperture vaccinali;
- contrasto all'informazione avversa alle vaccinazioni fornita agli utenti/cittadini da operatori sanitari facenti parte del sistema sanitario nello svolgimento delle loro funzioni e prerogative pubbliche, se questa non è coerente con la conoscenza scientifica al riguardo e con la posizione delle Autorità Sanitarie.

Significativo è infine rilevare che argomentazioni del tutto in linea sono contenute nel corposo **documento** approvato l'11 maggio 2016 dal **Comitato Sammarinese di Bioetica** (CSB-RSM) che affronta il "Valore Bioetico delle Vaccinazioni (per la persona e per la collettività)", ed è pubblicato sul sito (<http://www.sanita.sm/on-line/home/comitato-bioetica/comitato-sammarinese-di-bioetica/documenti-csb.html>).

Il documento affronta le problematiche sopra espresse e mette in evidenza che la *Vaccine hesitancy* presente nella Repubblica di San Marino non è dissimile da quanto si rileva nei territori italiani limitrofi e conclude con raccomandazioni riguardanti una efficace ed etica comunicazione nonché l'individuazione e la disciplina delle responsabilità.

20 Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), 25 aprile 2015. <http://www.governo.it/bioetica/http://www.vaccinarsi.org/inprimopiano/2015/06/05/importanza-etica-vaccinazioni.html>

a. Il calo delle coperture vaccinali e la necessità di un nuovo approccio alla comunicazione nell'ambito della Salute Pubblica

Le politiche di immunizzazione hanno debellato malattie gravi che in passato hanno causato milioni di decessi e di casi di disabilità. Molti genitori di oggi sono cresciuti senza avere alcuna cognizione dei rischi connessi alle malattie prevenibili con le vaccinazioni e dei benefici che derivano dalla immunizzazione per l'individuo e per la comunità; le precedenti generazioni ben comprendevano invece il valore dei vaccini perché avevano avuto una esperienza diretta o indiretta dei danni causati da queste malattie²¹.

In Italia, le coperture vaccinali (CV) a 24 mesi contro poliomielite, tetano, difterite, epatite B e pertosse che fino al 2013 superavano il 95%, negli ultimi due anni sono scese al di sotto di tale soglia. Rispetto al 2000-2012, nel periodo 2012-2015 si evidenzia un decremento di tutte le coperture vaccinali, più accentuato per Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR). Sebbene il decremento sia ancora limitato, la riduzione delle coperture vaccinali che si è registrata negli ultimi 3 anni può portare alla creazione di sacche di persone suscettibili con conseguenze gravi a causa della perdita dei vantaggi della "immunità di gregge". Anche per malattie attualmente non più presenti in Italia, come polio e difterite, esiste il rischio di riemergenza di nuovi casi: gli agenti infettivi che causano malattie come la polio, la difterite o il morbillo circolano ancora nel mondo e costituiscono ancora una minaccia per le persone suscettibili, evidenziando i rischi associati alla non vaccinazione e l'importanza di continuare a vaccinare anche per malattie non più endemiche nel nostro Paese.

In questo contesto, appare di cruciale importanza una comunicazione corretta e pianificata accuratamente, basata su evidenze e dati confermati, che punti al coinvolgimento di tutti i portatori di interesse, dai medici ai cittadini, senza dimenticare l'importante ruolo dei medici di medicina generale e dei pediatri come mediatori fra le istituzioni sanitarie e la comunità²². Un recente documento dell'ECDC²³ (European Centre for Disease Prevention and Control) individua anche negli operatori sanitari elementi di esitazione vaccinale: essi, pertanto, essendo punto di riferimento per i cittadini, rappresentano un target elettivo degli interventi mirati a supportare le vaccinazioni. Le istituzioni sanitarie devono quindi supportare gli operatori sanitari nelle strategie di informazione al pubblico e prima ancora di formazione professionale.

Un fraintendimento diffuso, che ha portato in errore, deriva dalla convinzione che l'esitazione vaccinale possa derivare principalmente dalla mancanza di conoscenza specifica del problema; di conseguenza, gran parte degli sforzi sono stati diretti a migliorare questo ipotetico *gap* culturale con nozioni tecniche e con un approccio mono-direzionale²⁴. Diversi dati, anche italiani, mostrano che la maggior parte dei soggetti che rifiutano l'offerta vaccinale appartengono a classi culturalmente evolute, con livello medio-elevato di istruzione. La comunicazione in ambito vaccinale, pertanto, non può soltanto trasferire informazioni tecniche, seppur rilevanti, ma considerare in un approccio bi-direzionale anche gli altri determinanti della scelta vaccinale. La globalizzazione culturale, informatica e geografica, rafforzata e guidata dalla nuova dimensione dei *social media* e dell'accesso amplificato alle informazioni autogestite, ha prodotto una nuova consapevolezza negli individui anche in merito alla loro salute: le informazioni sono raccolte attraverso fonti alternative agli operatori sanitari e alle Istituzioni e vengono vagliate sulla base delle propria sensibilità, cultura di base, convinzioni ed ideologie; in una Babele di informazioni, le Autorità sanitarie si trovano costrette a confutare le opinioni dei singoli o delle collettività multimediali ma per far ciò devono mantenere autorevolezza e competenza e garantire fiducia. Questi ultimi passaggi si sono probabilmente resi carenti, per moltissime ragioni, negli ultimi decenni. Il ruolo degli operatori sanitari non può restare adeso al principio del paternalismo medico né tanto meno al liberalismo ma può conciliarsi in una forma evoluta di relazione duale tra cittadino/utente e attore dell'offerta vaccinale, una forma di "paternalismo libertario" che si fonda sul principio del "nudge". Lo Stato ha diritto, e se sì in quale misura, a intervenire su questioni che riguardano le scelte dei cittadini, come la salute e le vaccinazioni? Le istituzioni, in ambito vaccinale, intervenendo al fine di evitare gravissimi errori che minacciano la salute di una collettività dovrebbero comunicare efficacemente con i cittadini offrendo loro un "nudge" ovvero un aiuto, una motivazione che li renda autonomamente consapevoli delle scelte proposte, portandoli verso una responsabile accettazione in sinergia con l'istituzione e non in contrasto con essa.

21 <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/copertureMin2014.asp>

22 <http://www.asset-scienceinsociety.eu/news/features/numbers-and-evidence-better-health-communication>

23 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/vaccine-hesitancy-among-healthcare-workers.pdf>

24 <http://www.asset-scienceinsociety.eu/news/features/numbers-and-evidence-better-health-communication>

b. La vaccinazione delle popolazioni fragili: quale imprescindibile necessità e quali rischi

Le strategie di prevenzione delle malattie infettive attraverso l'immunizzazione dei soggetti suscettibili si sono grandemente sviluppate prevalentemente in campo pediatrico, dove la vaccinazione di ampie fasce di popolazione ha determinato la riduzione, sino alla scomparsa, di molti agenti etiologici ovvero delle sindromi cliniche da essi causate. Il successo delle vaccinazioni contro temibili malattie dell'infanzia ha prodotto vantaggi non solo per le fasce d'età pediatriche, verso cui la vaccinazione era diretta, ma anche verso le altre fasce di popolazione non direttamente immunizzate ma che hanno beneficiato degli effetti *indiretti* dell'immunità di gregge. Al fine di ottenere ogni possibile beneficio da una campagna vaccinale, anche in termini di beneficio collettivo per la società e, pertanto, configurandosi come intervento di sanità pubblica, è necessario raggiungere e mantenere nel tempo elevati livelli di **copertura vaccinale** (frazione di soggetti vaccinati rispetto alla popolazione target individuata). I livelli ottimali di copertura vaccinale da raggiungere dipendono da molteplici fattori tra cui il tipo di agente infettivo, la struttura geografica e socio-culturale di un Paese, lo stato di salute della popolazione. La copertura vaccinale di una popolazione è funzione di diversi elementi, ad esempio, la disponibilità del vaccino e le modalità di dispensazione al pubblico (politiche vaccinali) ma anche l'accettazione da parte della popolazione e degli operatori sanitari. Gli effetti diretti e indiretti prodotti dalla vaccinazione sono correlati con la natura della malattia prevenibile e con le coperture vaccinali: ogni agente eziologico, per sue caratteristiche biologiche, ecologiche ed epidemiologiche intrinseche o legate all'ambiente in cui circola, può essere efficacemente prevenuto solo se la copertura vaccinale raggiunge un determinato valore che cambia da patogeno a patogeno e da malattia a malattia.

In Italia, le vaccinazioni pediatriche sono offerte principalmente dai Centri Vaccinali dei Dipartimenti di Prevenzione delle ASL e i migliori risultati si raggiungono con l'offerta attiva e gratuita e il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari che gravitano intorno alla salute dei bambini e dei genitori. D'altro canto, le strategie vaccinali rivolte alla popolazione adulta non hanno prodotto risultati ottimali in termini di copertura vaccinale per molteplici motivi, quali, ad esempio, la difficoltà di gestire una campagna di vaccinazione ampia e diffusa su tutto il territorio nazionale con la chiamata attiva dei soggetti target e una omogenea offerta gratuita dei vaccini disponibili. Tra le vaccinazioni indicate e/o raccomandate per le fasce di età successive all'infanzia, l'antinfluenzale rappresenta sicuramente la più consolidata al mondo. Nel campo della *Long Life Immunization*, in Italia, sin dal 2010, si è concretizzato l'impegno di quattro Società Scientifiche nel progetto **Calendario per la Vita**, una proposta vaccinale integrata non solo per l'infanzia ma anche per l'età adulta. Lo scenario epidemiologico, infatti, è oggi radicalmente mutato²⁵: il mantenimento di elevate coperture nei bambini continua a garantire il controllo delle più pericolose malattie dell'infanzia, ma l'incremento della speranza di vita verificatosi nel nostro Paese negli ultimi decenni ha come importanti conseguenze:

1. la più lunga sopravvivenza di pazienti con malattie croniche, i quali sono più soggetti a complicanze gravi da malattie infettive, e la cui cura in caso di complicanze infettive prevenibili rappresenta peraltro un notevole impegno anche in termini di risorse umane ed economiche;
2. la possibilità che, nelle età avanzate, si riduca progressivamente l'immunità acquisita nell'infanzia dopo infezioni contratte naturalmente o dopo vaccinazione, anche per la riduzione o la mancanza dei cosiddetti "booster naturali", conseguenza questa del successo delle vaccinazioni nel controllare la diffusione delle infezioni in età pediatrica;
3. l'estensione dell'età in condizioni di buona salute anche a soggetti che un tempo, solo raramente, potevano dedicarsi ad attività lavorative o di tempo libero molto al di là dell'epoca del pensionamento.

Per questi motivi, al fine di garantire alla popolazione generale condizioni di vita per quanto possibile in buono stato di salute fino ad età avanzata, e per consentire la protezione da gravi complicanze infettive in malati cronici, risulta opportuno fornire indicazioni univoche in merito alle vaccinazioni indicate in ogni età e ai soggetti appartenenti a gruppi a maggior rischio di malattia.

Oltre alle strategie vaccinali *aged-based* ovvero rivolte a una popolazione sana genericamente in buona salute, dunque, un versante di grande rilievo delle politiche vaccinali è rappresentato dalle strategie

25 [http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=656&area=Malattie infettive&menu=vaccinazioni](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=656&area=Malattie%20infettive&menu=vaccinazioni)

risk-based e per status²⁶. I pazienti affetti da patologie croniche (malattie cardiovascolari, respiratorie, ematologiche e metaboliche, malattie renali croniche, disordini immunologici e HIV) presentano maggiore vulnerabilità e fragilità e, pertanto, rientrano, indipendentemente dall'età, in gruppi di soggetti per i quali sono indicate specifiche vaccinazioni. Di fatto, però, le coperture vaccinali nei pazienti con malattie croniche sono molto basse, anche per le difficoltà di individuare capillarmente tali soggetti e offrire loro attivamente le vaccinazioni indicate. Inoltre, nella maggior parte dei casi la copertura vaccinale in questa popolazione non viene monitorata di routine, rendendo difficile valutare i progressi nel raggiungimento degli obiettivi di protezione della popolazione target.

Per quanto riguarda, ad esempio, la vaccinazione antinfluenzale, i risultati di modelli economici hanno posto in evidenza come l'estensione della raccomandazione per la vaccinazione annuale a partire dai 50 anni di età rappresenti un'allocazione ottimale delle risorse dedicate alla salute. I dati forniti dall'ISTAT nella pubblicazione "Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari (anno 2005)" mostrano che oltre il 60% dei malati cronici in Italia ha più di 50 anni. I dati della sorveglianza nazionale PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) evidenziano che i fattori di rischio per patologia cardiovascolare sono così diffusi nella popolazione che solo il 2% delle persone tra 18 e 69 anni ne sono privi, mentre circa il 40% ne ha almeno tre. Si stima che abbassando l'età vaccinale a 50 anni si possa limitare il peso socio-sanitario dell'influenza, contribuire all'invecchiamento in buona salute, sostenere lo sviluppo e il mantenimento della vita sociale e ridurre il numero di giorni di lavoro persi a causa della malattia.

Il raggiungimento di idonee coperture vaccinali in gruppi di soggetti a rischio deve prevedere il contributo sostanziale di tutti gli operatori sanitari che si prendono cura della persona fragile, compresi i medici specialisti, con un cambiamento culturale e di prospettiva nel settore della prevenzione delle malattie infettive. Il tema della fragilità rappresenta un argomento di grande interesse per le autorità sanitarie di tutti i Paesi ad elevato reddito. La maggior parte delle spese sanitarie nel mondo è legata ai costi della diagnosi e del trattamento di patologie croniche prevenibili: maggiori sforzi e investimenti nella capacità di prevenzione sono riconosciuti come essenziali per garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari ed il mantenimento di una popolazione anziana sana ed attiva.

"The objective in this strategic area is to deliver health promotion and disease prevention services for healthy ageing with a focus on adults aged 50 years and above". **World Health Organization** (Main objective of the strategic action plan on healthy ageing in Europe 2012-2020)

"Take measures to maximise healthy life years for women and men and reduce the risk of dependency through the implementation of health promotion and disease prevention. Provide opportunities to physical and mental activity adapted to the capacities of older people". **Council of the European Union** Guiding Principles on the European Year for Active Ageing And Solidarity between Generations (2012)

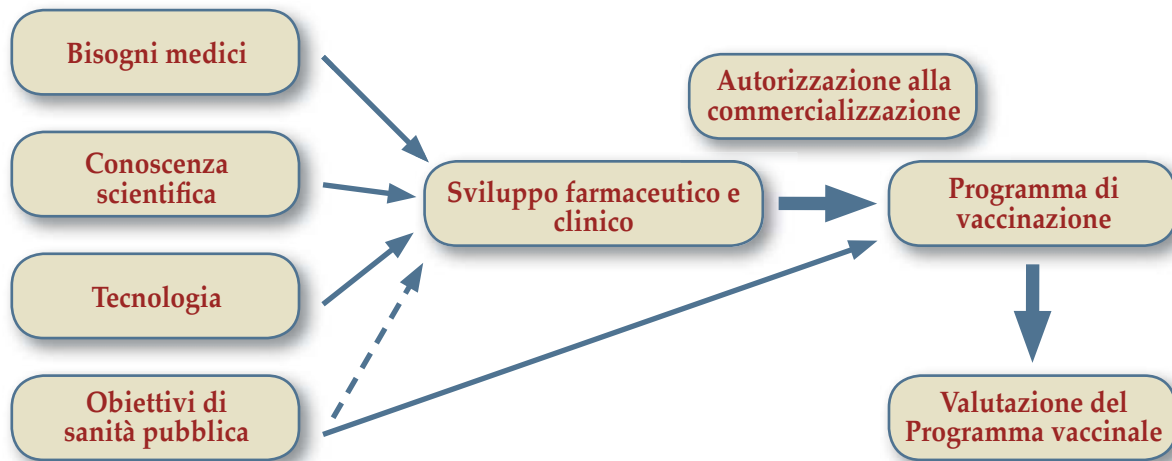
"The life course approach to health promotion and disease prevention contributes to greater awareness and healthier lifestyles, and subsequently improves health and quality of life". **United Nations** Policy Brief on Ageing from the UNECE (2010)

c. L'esistenza di una malattia infettiva giustifica la ricerca di una vaccinazione? Se sì, quali vaccini sono in corso di sperimentazione?

Negli ultimi due secoli la ricerca e sviluppo dei vaccini ha avuto un progresso coerente con le esigenze e i bisogni di ridurre l'impatto delle malattie infettive (Figura 2). Gli orientamenti dello sviluppo di nuovi vaccini sono rappresentati dai bisogni medici insoddisfatti o solo parzialmente soddisfatti, la disponibilità di idonea conoscenza scientifica circa i meccanismi eziopatogenetici e le possibili strategie da mettere in campo per la difesa dal patogeno. La risposta ai bisogni inevasi è un *driver* molto importante che comprende i seguenti elementi: malattia per cui non esiste vaccinazione, risposta ai bisogni residuali, malattia causata da ceppi multipli o sottotipi, miglioramento della vaccinazione nel bisogno potenzialmente soddisfatto, semplificazione (vaccini combinati), efficacia, tollerabilità. Ulteriori elementi che orientano la ricerca sono rappresentati dallo stesso sviluppo della tecnologia che muove la conoscenza scientifica a superare eventuali barriere preesistenti nella lotta verso un determinato patogeno, ovvero a migliorare lo strumento vaccinale già disponibile. Infine, fattori determinanti per lo sviluppo clinico e farmaceutico sono gli obiettivi di sanità pubblica definiti dalle Autorità Sanitarie.

²⁶ Blank P et al. Expert Rev. Vaccines, 2009

Fig. 2 – Elementi principali che orientano la ricerca di nuovi vaccini



Lo sviluppo di un prodotto farmacologico è influenzato indirettamente anche dalla possibilità di accesso una volta che il prodotto è giunto sul mercato. In Italia le aree di intervento inserite nel Piano della Prevenzione rispondono ad un duplice criterio²⁷: il rapporto costo/efficacia favorevole anche nel medio periodo e la semplice identificabilità di una popolazione bersaglio o di un problema di salute bersaglio, rispetto ai quali poter chiamare alla comune mobilitazione le diverse componenti strutturali e professionali del Servizio Sanitario Nazionale.

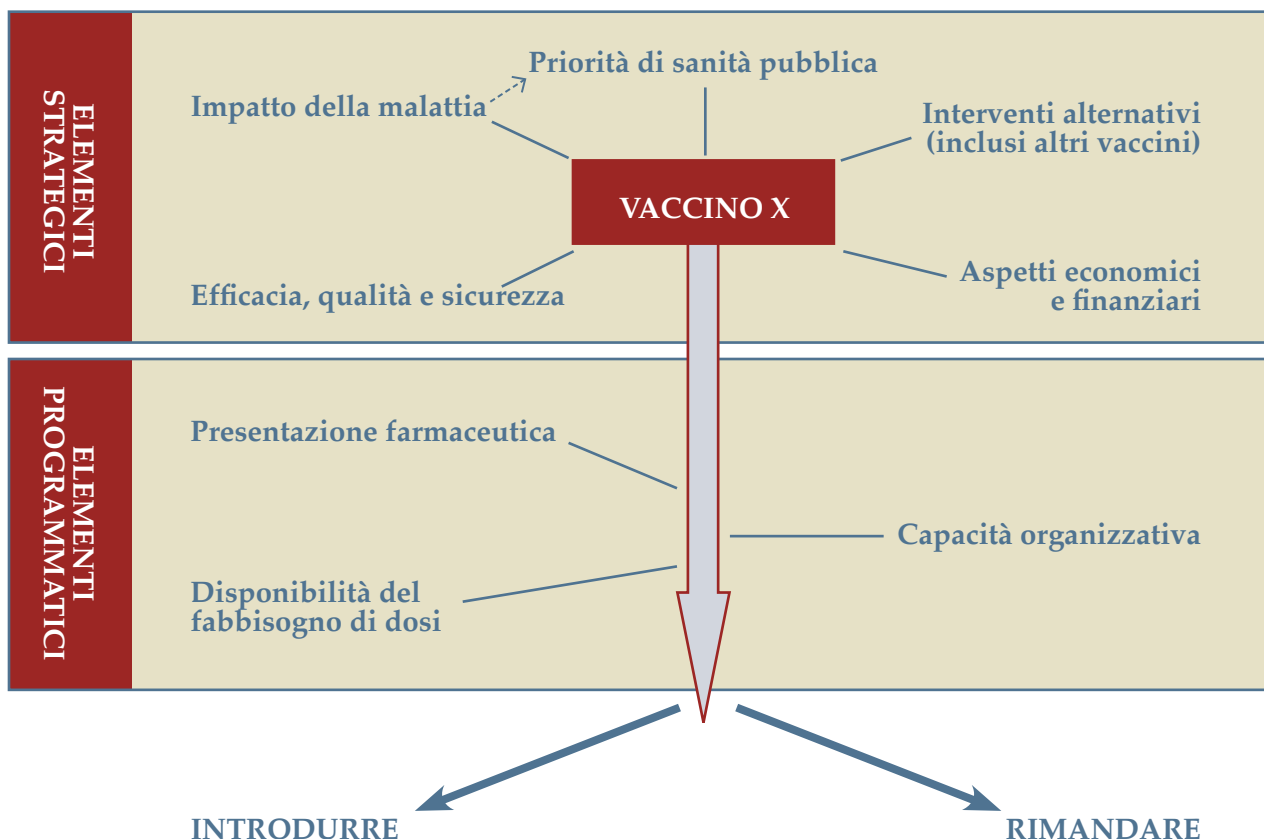
La crescente disponibilità di nuove tecnologie vaccinali pone la necessità di operare delle scelte al fine di razionalizzare l'impiego delle risorse disponibili e massimizzare i risultati in termini di salute, garantendo alla collettività un'adeguata protezione per le malattie prevenibili tramite vaccinazione. Alla luce di ciò, è importante disporre di criteri chiari e condivisi, al fine di guidare i processi decisionali relativi all'introduzione di una vaccinazione tra i programmi di prevenzione del Servizio Sanitario Nazionale.

L'OMS ha pubblicato nel 2005 un documento che rappresenta un punto di riferimento per i governi in merito alle decisioni da prendere sull'introduzione di nuovi vaccini²⁸. La Figura 3 illustra gli elementi chiave che secondo le Linee Guida OMS devono essere considerati nel processo decisionale. Tali elementi sono suddivisi in due importanti aree di valutazione: le problematiche di politica vaccinale e le questioni di carattere programmatico. La prima area pone l'accento sulla necessità di investigare il profilo di efficacia, sicurezza e sostenibilità economica del vaccino per appurare se esso rappresenti una priorità di Sanità Pubblica. Ove le valutazioni al primo punto risultino positive all'introduzione, si procederà con la valutazione della fattibilità del programma di vaccinazione, da un punto di vista tecnico e logistico.

27 http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf

28 Vaccine Introduction Guidelines. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. WHO, 2005. Disponibile online da: www.who.int/vaccines-documents/.

Fig. 3 - Elementi del processo decisionale per l'introduzione dei vaccini. Adattato da Vaccine Introduction Guidelines; WHO/IVB/05.18



Attualmente, circa ventinove malattie sono vaccino-prevenibili come riportato nella seguente Tabella 6.

Tab. 6 - Malattie vaccino-prevenibili

Mumps ¹	Herpes zoster ¹	Influenza ¹	H1N1Flu ¹
Typhoid fever ¹	Pertussis ¹	Hepatitis A ¹	Varicella ¹
Smallpox and vaccinia ¹	Cholera ²	Japanese encephalitis ¹	Yellow fever ¹
Monkeypox ¹			Cervical cancer ¹
Vaccines are one of the greatest achievements of biomedical science and public health			
Diphtheria ¹	Pneumococcal ¹	Haemophilus influenzae type b ¹	Tick-borne encephalitis ³
Poliomyelitis ¹	Hepatitis B ¹	Measles ¹	Meningococcal ¹
	Human papillomavirus ¹	Rubella ¹	Rotavirus ¹
		Tuberculosis ¹	

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines and preventable diseases. Available at: www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/default.htm

2. Roush et al. MMWR 1999;48:243–248; 3.CDC. Special pathogens branch. Available at: www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/TBE.htm

La ricerca e lo sviluppo di un vaccino è un processo lungo e rischioso per il produttore. Dalla scoperta alla licenza sul mercato trascorrono in media circa 10-15 anni. Circa 1 vaccino su 10 che iniziano un programma di sviluppo clinico arriverà alla commercializzazione²⁹.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, in un report del 2006, ha suddiviso i vaccini in sviluppo per aree di patologia di interesse come riportato nella seguente Tabella 7:

Tab. 7 - Vaccine research and development by disease area³⁰ da Vaccine Fact Book, 2013

Bacterial Diseases	Viral Diseases	Parasitic Diseases	Therapeutic
Buruli Ulcer	Cytomegalovirus	Fascioliasis	Allergic rhinitis
<i>Clostridium difficile</i>	Dengue	Human African Trypanosomiasis	Alzheimer's
<i>Chlamydia species, including trachomatis</i>	Ebola	Hookworm	Breast cancer
<i>Escherichia coli</i>	Epstein-Barr	Leishmaniasis	Cervical cancer
<i>Helicobacter pylory</i>	Herpes simplex types 1 and 2	Lymphatic filariasis	Colorectal cancer
Leprosy	Hepatitis C	Malaria	Lung cancer
Meningococcus B	Hepatitis E	Onchocerciasis	Melanoma
Plague	HIV	Schistosomiasis	Pediatric cancer
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Influenza		Multiple sclerosis
<i>Shigella</i>	Parainfluenza		Cocaine addiction
<i>Staphylococcus</i>	Respiratory syncytial virus		Nicotine addiction
<i>Streptococcus group A & B</i>	Coronaviruses		
Tuberculosis	West Nile		

29 [Vaccine Fact Book 2013]

30 Keith JA, Bigger LA, Arthur PA, et al. Delivering the promise of the DoV: Opportunities and challenges in the development of high quality new vaccines. *Vaccine* 2013. 31S: B184-B193

Oltre 100 vaccini risultavano in sviluppo ma solo pochi di questi strumenti di prevenzione raggiungeranno il mercato nei prossimi anni (Tabella 8).

Tab. 8 - Vaccines Under Development by Global Vaccine Leaders, by Clinical Phase of Development³¹
Tratto da: Vaccine Fact Book, 2013

Manufacturer	Phase I	Phase II	Phase III
Merck		Pneumococcal conjugate	9-valent Human Papillomavirus
			inactivated Herpes Zoster
			6-valent pediatric combination (diphtheria, tetanus, pertussis, polio, hepatitis B and <i>Haemophilus influenzae</i> type b)
Novartis	cytomegalovirus	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cell cultured influenza in the US
	group B <i>Streptococcus</i>	meningococcal B in the US	adjuvanted influenza in the US
	HIV	cell cultured influenza	pediatric inactivated influenza in the US
	pneumococcal	conjugate meningococcal A,B,C,Y,W135	
Pfizer	Smoking cessation	Alzheimer's disease	
	<i>Clostridium difficile</i>	4-valent <i>Staphylococcus aureus</i>	adolescent and young adult meningococcal B
	Asthma		
Sanofi Pasteur	pneumococcal	<i>Clostridium difficile</i>	4-valent pediatric combination (diphtheria, tetanus, pertussis, polio)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4-valent rotavirus	6-valent pediatric combination (diphtheria, tetanus, pertussis, polio, hepatitis B and <i>Haemophilus influenzae</i> type b)
	tuberculosis	purified vero rables	4-valent inactivated influenza
		4-valent meningococcal A,C,Y,W135 conjugate	4-valent dengue
GlaxoSmithKline	<i>Staphylococcus aureus</i>	tuberculosis	Measles-Mumps-Rubella
	HIV	HIV immunotherapy	Malaria
	Non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i>	pneumococcal conjugate	Herpes Zoster

31 ⁴⁴Merck. Merck pipeline. July 29, 2011. <http://www.merck.com/research/pipeline/home.html>

Sanofi Pasteur. Sanofi Pasteur R&D portfolio. Feb 9, 2011.

http://www.sanofipasteur.com/sanofi-pasteur2/front/index.jsp?siteCode=SP_CORP&codePage=PAG_22_1288245984593&lang=EN&codeRubrique=22

Pfizer. Pfizer pipeline-our medicines in development. Aug 11, 2011. http://www.pfizer.com/research/product_pipeline/product_pipeline.jsp

Novartis. Welcome to Novartis vaccines. Pipeline. 2011. <http://www.novartisvaccines.com/products-diseases/pipeline.shtml>

GlaxoSmithKline. Product development pipeline. March 2013. <http://www.gsk.com/research/our-product-pipeline.html>

Infine, sulla base delle *pipelines* rese disponibili dalle industrie farmaceutiche³², aggiornate al 2017, è possibile riassumere nella Tabella 9 lo status dei vaccini in sviluppo per fase di studio.

Tab. 9 - Vaccini in sviluppo per fase di studio (aggiornata al 2017)

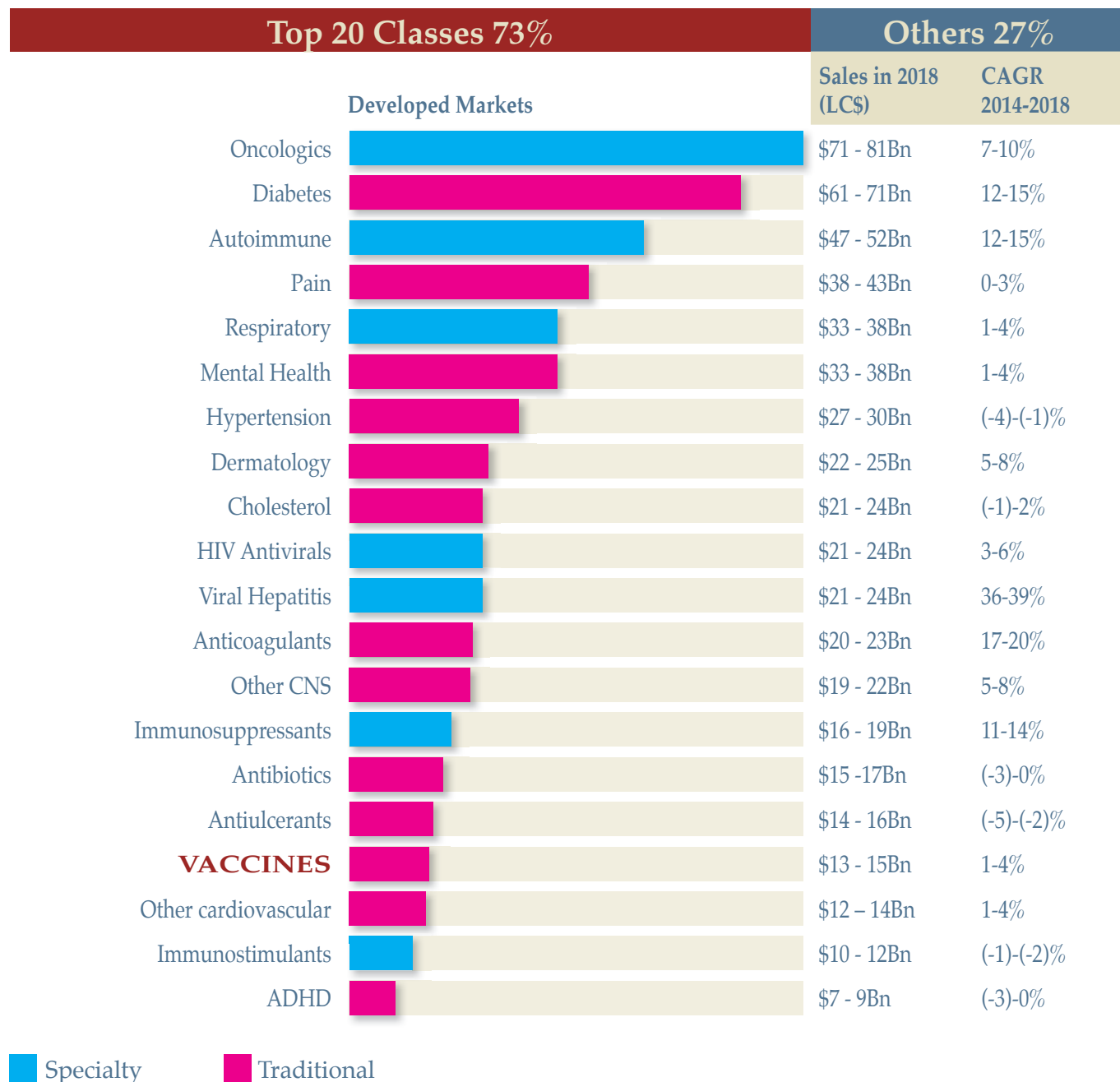
Fase I	Fase II	Fase III
1. Smoking Cessation 2. Prostate cancer 3. Herpes Simplex Virus Type 2 Respiratory syncytial virus recombinant viral vector 4. HIV recombinant proteins	1. <i>Staph. aureus</i> 2. <i>Clostridium difficile</i> Colitis 3. Pneumoconjugate Vaccine 4. Rabies VRVg – purified vero rabies vaccine 5. Tuberculosis – recombinant subunit vaccine 6. Quadrivalent inactivated influenza vaccine – high dose 7. Ebola recombinant viral vector 8. Group B <i>Streptococcus</i> conjugated 9. COPD recombinant 10. Hepatitis C recombinant viral vector 11. Malaria next generation recombinant 12. Men ABCWY recombinant conjugated 13. <i>Pseudomonas</i> recombinant 14. <i>Shigella</i> conjugated 15. Tuberculosis recombinant 16. Respiratory syncytial virus recombinant	1. Adolescent and Young Adult Meningitis B 2. Ebola Vaccine 3. Herpes Zoster Inactivated VZV vaccine 4. <i>Clostridium difficile</i> 5. Quadrivalent inactivated influenza vaccine (6-35 months) 6. Pediatric pentavalent vaccine 7. 2 nd generation meningococcal ACYW conjugate vaccine 8. Herpes Zoster recombinant 9. MMR live attenuated

³² Pipeline delle industrie farmaceutiche produttrici di vaccini (SP, SPMSD, GSK, Pfizer, Novartis, Merck) disponibili sui company websites

I vaccini rappresenteranno, comunque, un capitolo rilevante dell'assistenza farmacologica anche nei prossimi anni, pur rimanendo bassa la loro previsione di spesa sanitaria globale rispetto a numerosi altri farmaci (Figura 4).

Fig. 4 - Tratta da: *Global Outlook for Medicines Through 2018. Report by the IMS Institute for Healthcare Informatics*

SPENDING IN 2018



Source: IMS Institute for Healthcare Informatics, October 2014; IMS Therapy Prognosis, October 2014

d. La vaccinazione vede sì la responsabilità dello Stato verso il cittadino, ma deve essere prevista anche la responsabilità del cittadino verso lo Stato?

La scomparsa in Italia di malattie infettive come la poliomielite o la notevole riduzione di incidenza del morbillo non sono dovute solo alle migliorate condizioni socio-economiche: più elevati standard di vita da soli non possono garantire la protezione dalle malattie infettive e il miglioramento dello stato di salute della nostra popolazione non si sarebbe mai ottenuto senza le vaccinazioni. Alcune malattie infettive sono dunque scomparse e i genitori potrebbero chiedersi per quale motivo sia necessario continuare a vaccinare i propri figli. Se si dovessero sospendere le vaccinazioni, aumenterebbe la quota di soggetti non protetti e anche un'occasionale introduzione di virus e batteri potrebbe determinare l'insorgenza di epidemie causate da malattie attualmente scomparse in Italia e in altre parti del mondo, come la poliomielite. Negli ultimi anni si è persa la percezione del rischio legata alla conoscenza dei danni determinati da alcune malattie infettive, mentre destano preoccupazione eventi avversi legati alla somministrazione dei vaccini³³. Il vivace dibattito sul tema delle vaccinazioni conferma un grande bisogno di tutti i cittadini di avere informazioni e di dialogare con persone esperte e affidabili. Sono sempre più numerosi i genitori attivi nella ricerca di informazioni, soprattutto in internet, ove è facile trovare comunicazioni non equilibrate e basate su dati non comunemente accettati dalla comunità scientifica internazionale ma veicolati da fonti alternative pseudoscientifiche.

Il tema della liceità dell'atto medico vaccinale si arricchisce delle implicazioni nuove e complesse derivanti dal nuovo rapporto tra medico e cittadino/utente che si è evoluto negli ultimi decenni sia nella pratica clinica che nella disciplina deontologica e ovviamente nella normativa dello Stato, al fine di aderire più appropriatamente alla nuova cultura della salute e del benessere. Su tale humus si sono sviluppate, ad esempio, esperienze innovative sul tema della obbligatorietà della proposta vaccinale. La Regione Veneto ha approvato nel marzo 2007 la Legge Regionale "*Sospensione dell'obbligo vaccinale per l'età evolutiva*". L'attivazione di questa normativa si basava sulla constatazione che la situazione culturale, sociale, sanitaria era mutata rispetto all'epoca dell'introduzione dell'obbligo vaccinale e che la scelta dei genitori non appariva più influenzata dall'obbligo di una legge ma dalla consapevolezza che le vaccinazioni potevano proteggere i loro figli. Questa scelta, se non supportata da adeguata formazione del personale, capillarità dei servizi vaccinali, investimenti strutturali, a lungo andare potrebbe essere causa di un progressivo deterioramento delle coperture vaccinali. Fondamentali sono quindi i sistemi di sorveglianza delle malattie infettive e di registrazione delle vaccinazioni che consentono di individuare rapidamente le malattie che circolano e monitorare le coperture vaccinali. È necessario ribadire che la Sanità Pubblica e i suoi operatori hanno le stesse responsabilità sanitarie, deontologiche, legali, con o senza l'obbligo vaccinale. Ai genitori rimane, come sempre, la responsabilità di scegliere per il bene dei loro bambini, sapendo che la loro decisione influenza anche la salute di tutti gli altri bambini. Lo Stato della California in USA ha sancito che i convincimenti personali non sono motivo accettabile di esenzione dalle vaccinazioni e ha rinforzato il filtro scolastico, rendendo non legalmente ammissibile il rifiuto delle vaccinazioni per motivi religiosi o filosofici. La nuova norma di fatto restringe molto l'ambito di discrezione dei genitori, proibendo alle scuole di ammettere bambini che non siano in regola con un elenco predefinito di vaccinazioni.

Fondamentale nel percorso vaccinale rimane la consapevolezza che i rapporti sociali e il benessere di una collettività non si basano soltanto sui bisogni individuali ma che da questi possono esserne grandemente condizionati: gli interessi della collettività possano guidare, talvolta anche in forma coercitiva, interessi privati a patto che i primi siano legittimati da una deliberazione consapevole che necessariamente comporta che i singoli intervengano partecipativamente o che, nell'astenersi, accettino le scelte di chi ha partecipato. La disinformazione e la non conoscenza possano essere causa di scelte errate sia dal punto di vista sociale sia dal punto di vista etico. Sembra importante, allora, la trasparenza nella pratica vaccinale, fondata su un principio etico di credibilità. Si può parlare di credibilità (o fiducia) quando, all'interno di una relazione si agisce con responsabilità e cioè i soggetti coinvolti in una decisione fanno ciò che sono tenuti a fare e rispondono delle proprie azioni. Per costruire la credibilità bisogna sempre partire dall'**ascolto**. Mentre è semplice inviare messaggi precostituiti, andrebbe invece maggiormente promossa la partecipazione della popolazione, coinvolgendola nelle questioni di salute con trasparenza. Il problema della credibilità è allora dipendente da una non efficace o impropria comunicazione. Bisogna anche considerare le caratteristiche culturali proprie di una popolazione: in alcuni Paesi sembra, ad esempio, che i messaggi coercitivi, diano

³³ Vaccinazioni dubbi e risposte. Un aiuto tra vere e false informazioni. Regione Veneto 2015

luogo più frequentemente a un risultato inverso rispetto a quello desiderato in quanto il senso di ribellione e antagonismo intrinseco producono un effetto paradossale quasi in maniera automatica.

Il ruolo delle Autorità Sanitarie e degli operatori sanitari può comprendere una forma evoluta di relazione duale tra cittadino/utente e offerta vaccinale fondata sul “paternalismo libertario”. Lo Stato ha diritto a intervenire su questioni che riguardano le scelte personali dei cittadini, come la salute e le vaccinazioni, se le scelte individuali possono ledere gli interessi comuni. Le Istituzioni dovrebbero comunicare efficacemente con i cittadini offrendo loro una motivazione che li renda autonomamente consapevoli delle scelte proposte, portandoli verso una responsabile accettazione in sinergia con l’Istituzione e non in contrasto con essa.

CAPITOLO 2

MALATTIE INFETTIVE PREVENIBILI CON VACCINAZIONE E VACCINI DISPONIBILI

A) LE MALATTIE INFETTIVE PREVENIBILI CON VACCINAZIONE

• Tetano

La malattia. Il tetano è una grave malattia infettiva causata dall'azione di una tossina (tossina tetanica) prodotta da batteri (*Clostridium tetani*) che vivono nel suolo o nell'intestino degli animali. La malattia può essere letale nel 20-30% circa dei casi. A differenza delle altre malattie infettive prevenibili con la vaccinazione, il tetano non si trasmette da persona a persona. L'infezione deriva spesso da una ferita, anche banale, occorsa ad una persona non adeguatamente vaccinata. Nei Paesi in via di sviluppo il tetano può colpire le donne non vaccinate infettatesi durante il parto oppure i loro neonati per infezione del cordone ombelicale (tetano neonatale, oggi del tutto scomparso in Occidente). Raramente, e sempre in persone non vaccinate, il tetano si può contrarre anche attraverso l'uso di siringhe infette, morsi di animali, ustioni, abrasioni. L'infezione tetanica produce una paralisi spastica con violente contrazioni muscolari, febbre, sudorazione, ipertensione arteriosa e tachicardia. Gli spasmi possono interessare le corde vocali e i muscoli respiratori, tanto da rendere difficoltosa la respirazione. Le contrazioni possono essere così violente da produrre fratture ossee. In Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione universale (resa progressivamente obbligatoria per varie categorie di soggetti nel corso degli anni '60) si contavano annualmente circa 700 casi di tetano. Dalla fine degli anni '60 le infezioni sono andate gradatamente diminuendo fino a giungere ai valori odierni di poche decine di casi all'anno. Questi casi coinvolgono comunque persone adulte/anziane, soprattutto di sesso femminile, non vaccinate o incompletamente vaccinate, e sono potenzialmente prevenibili. In relazione all'elevato numero di vaccinati, non si registra più alcun caso di tetano in persone al di sotto dei 20 anni di età³⁴.

• Difterite

La malattia. La difterite è una grave malattia infettiva causata dall'azione di una tossina (tossina difterica) prodotta da ceppi batterici tossigeni (*Corynebacterium diphtheriae*) che si trasmettono per via aerea. Solitamente la difterite inizia con mal di gola, febbre moderata, tumefazione del collo. Molto spesso i batteri della difterite si moltiplicano nella gola (faringe) dove si viene a formare una membrana di colore grigiastro che può soffocare la persona colpita dalla malattia. La tossina difterica, diffondendosi tramite la circolazione sanguigna, può causare paralisi muscolari, lesioni a carico del muscolo cardiaco con insufficienza cardiaca e lesioni renali, fino a provocare la morte della persona colpita. La letalità è di circa il 5-10% ma in molti casi, nei sopravvissuti, permangono danni permanenti a carico di cuore, reni, sistema nervoso. In Italia, prima dell'avvento della vaccinazione universale (introdotta nel 1939) si registravano annualmente alcune decine di migliaia di casi di difterite con più di mille morti ogni anno. I casi di malattia si sono ridotti, fino a scomparire quasi del tutto alla fine degli anni '70, dopo che la vaccinazione antidifterica è stata praticata in forma estensiva in associazione con quella antitetanica. Negli anni 90' in seguito ai cambiamenti socio-sanitari conseguenti alla caduta del muro di Berlino, il tasso di copertura vaccinale in molti Paesi dell'ex Unione Sovietica è calato drasticamente e ciò ha condotto ad una nuova circolazione dei ceppi tossigeni ed a violente epidemie nell'est europeo (>50.000 casi/anno). Il rischio di reimportazione della difterite in Italia a partenza da alcune aree endemiche ancora oggi sussiste, anche se in misura minore³⁵.

• Pertosse

La malattia. La pertosse è una malattia causata dal batterio *Bordetella pertussis*. È una delle malattie infettive più contagiose che si conoscano, tanto che un bambino con pertosse può contagiare fino al 90% di bambini non immuni con cui viene a contatto. L'infezione si trasmette per via aerea da un soggetto infetto ad uno suscettibile attraverso la tosse o gli starnuti. La malattia non complicata dura circa da 6 a 10 settimane e si compone di tre stadi: catarrale, parossistico e della convalescenza. La malattia esordisce solitamente con starnuti, raucedine e una fastidiosa tosse notturna. Successivamente, dopo 10-14 giorni, si manifesta una tosse convulsiva e ostinata che rende difficoltosa la respirazione, il sonno e l'alimentazione. Questa fase può durare fino a 2-3 settimane. Gli accessi di tosse sono costituiti da 5-15 colpi di tosse violenti e ravvicinati e solitamente si concludono con una rapida e profonda ispirazione: il tipico "urlo inspiratorio"

34 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/tetano.asp>

35 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/difterite.asp>

e l'espulsione di catarro molto denso e vischioso. Gli attacchi sono seguiti, a volte, dal vomito. Nei lattanti si possono avere crisi di soffocamento. Gli accessi di tosse diventano meno frequenti e gravi e le condizioni generali del bambino migliorano. La malattia è tanto più grave quanto più precocemente colpisce il bambino ed in generale la severità del quadro clinico è inversamente proporzionale all'età del soggetto colpito. In media, circa il 20% dei casi di pertosse devono essere ospedalizzati. Le complicanze polmonari si verificano in un caso ogni 20 ma in più di un caso ogni 10 neonati di età inferiore a 6 mesi. Altra grave complicanza, l'encefalopatia, colpisce 1-2 bambini ogni 1000. La letalità della pertosse è alta, 2 decessi ogni 1000 casi, pressoché completamente a carico dei bambini nel primo anno di vita. La causa principale di morte è la polmonite. In Italia, fino all'inizio degli anni '90 venivano segnalati oltre 13.000 casi di pertosse ogni anno; la graduale diffusione della vaccinazione, introdotta come pratica volontaria a partire dal 1970, ha favorito il progressivo calo del numero di casi che oggi si attestano su qualche migliaio all'anno. Analogamente a quanto registrato nei Paesi ad elevata copertura vaccinale, anche in Italia l'epidemiologia della pertosse si sta modificando e la pressione immunologica esercitata in età pediatrica contribuisce a ridurre l'incidenza nei bambini ma diminuisce anche la possibilità di avere richiami naturali. Ne consegue che la malattia si concentra negli adolescenti/adulti che hanno perduto l'immunità e nei lattanti che non hanno ancora completato il ciclo vaccinale primario. In considerazione della gravità delle forme neonatali, l'obiettivo principale della vaccinazione pertussica resta quello di ridurre se non di eliminare le gravi forme del lattante.

• **Patologie invasive da HIB**

La malattia. L'HIB (*Haemophilus influenzae* di tipo B) è un batterio di cui si distinguono ceppi capsulati e ceppi non capsulati. I ceppi capsulati sono responsabili di gravi patologie invasive nei primi 5 anni di vita. La meningite pediatrica è la forma clinica più frequentemente riscontrata in seguito ad infezione da HIB. Tuttavia questo batterio è responsabile di altre forme cliniche ugualmente gravi, come polmonite, epiglottite, sepsi. L'HIB è anche responsabile di forme, anche ad elevata incidenza ma clinicamente meno gravi, come infezioni delle alte vie respiratorie e otiti medie. L'HIB si trasmette attraverso le goccioline di saliva emesse con la tosse o lo starnuto. La meningite colpisce soprattutto i bambini, più spesso dai 3 mesi fino ai 3 anni di età, con un picco verso i sei mesi, mentre non è comune dopo i cinque anni. La meningite purulenta ha un elevato tasso di letalità in quanto circa il 5% dei bambini che presentano questa forma clinica muore anche se sottoposto a terapia antibiotica. Circa il 15-30% dei bambini che sopravvivono presenta danni neurologici permanenti come cecità, sordità, ritardo mentale e difficoltà di apprendimento. In Italia la vaccinazione contro l'HIB è stata oggetto di campagne estese a gran parte dei lattanti dalla fine degli anni '90'. Negli ultimi anni, in conseguenza della riduzione della copertura vaccinale dei lattanti si sono osservati nuovamente gravi casi di forme invasive da HIB nei bambini di età < 2 anni.

• **Epatite B**

La malattia. L'epatite B è una malattia a trasmissione parenterale in quanto il virus dell'epatite B (HBV) si trasmette da un soggetto infettante ad uno suscettibile attraverso il sangue e con i fluidi corporei. I rapporti sessuali rappresentano la maggior fonte di trasmissione della malattia, ma nei Paesi non industrializzati è elevata la probabilità che una madre portatrice cronica di HBV possa trasmettere il virus al neonato in occasione del parto. I sintomi della malattia acuta da HBV variano e possono comprendere perdita di appetito, affaticamento, nausea, ittero (colore giallo degli occhi e della pelle), dolore alle articolazioni e rash cutaneo. Più della metà dei bambini che acquisiscono l'infezione non mostrano segni o sintomi, anche se possono diventare portatori cronici. Circa il 90% dei bambini che sono infettati alla nascita dalla loro madre e il 10% degli adolescenti/adulti che si infettano diventano portatori cronici dell'HBV. I portatori cronici possono sviluppare, nei decenni successivi all'infezione una epatite cronica che a sua volta può evolvere in cirrosi o generare un tumore primitivo del fegato. In Italia, la vaccinazione contro l'epatite B è stata offerta, a partire dal 1991, oltre che ai soggetti che appartengono alle categorie a rischio (tossicodipendenti, politrasfusi, prostitute) anche ai neonati ed agli adolescenti (a questi ultimi fino al 2003). Dal 2003 la vaccinazione viene offerta alle categorie a rischio ed ai neonati. Ai nati da madre portatrice viene indicata una schedula vaccinale speciale che comporta la somministrazione della prima dose entro le prime 48 h di vita congiuntamente alla somministrazione di gammaglobuline. I risultati conseguiti nel nostro Paese in 25 anni di vaccinazione universale contro l'HBV hanno condotto ad una significativa riduzione dei casi di malattia acuta ed una marcata diminuzione della prevalenza di soggetti portatori che è passata da circa il 3% della popolazione italiana in era pre-vaccinale a < 1%.

• Poliomielite

La malattia. La poliomielite è una malattia infettiva, causata da 3 tipi di enterovirus (poliovirus), che si trasmette per via feco-orale. In circa il 95% delle persone infettate dai virus della polio non si manifesta alcun sintomo, tuttavia tutti i soggetti infettati eliminano il virus nell'ambiente con le feci. Nelle forme minori la sintomatologia può comprendere mal di gola, febbre moderata, nausea e vomito. In alcuni casi (1-2%) si può manifestare rigidità di collo, della schiena o delle gambe, ma senza paralisi. In meno dell'1% dei casi si verifica una forma paralitica classica (paralisi flaccida). Prima dell'avvento della vaccinazione antipolio, annualmente in Italia si verificavano alcune migliaia di casi di polio-paralisi (un picco fu registrato nel 1958 con più di 8.000 casi) ai quali si associavano centinaia di decessi. Erano colpiti per lo più bambini in età scolare e per tale motivo la malattia veniva anche chiamata "paralisi infantile". Dopo l'introduzione della vaccinazione avvenuta in Italia prima con il vaccino inattivato Salk (nel 1957) e poi con il vaccino vivo attenuato Sabin (nel 1964) la malattia subì una drastica riduzione fino alla definitiva scomparsa di casi avvenuta all'inizio degli anni '80. Oggi la poliomielite, per effetto dell'alto numero di vaccinati, risulta eliminata in tutti i Paesi industrializzati. In alcuni Paesi in via di sviluppo, dove la copertura vaccinale è inadeguata si registra ancora qualche migliaio di casi di poliomielite paralitica, tuttavia, grazie alle attività per l'eradicazione della poliomielite, il numero dei casi di poliomielite è diminuito di oltre l'85% in poco più di un decennio. Grazie alla vaccinazione l'Europa ha decretato nel 2002 il suo territorio *polio-free*. Il rischio di re-importare i poliovirus nel nostro Paese è sempre condizionato dal mantenimento di una solida immunità di popolazione attraverso elevati tassi di copertura vaccinale nelle classi di età oggetto dell'offerta vaccinale³⁶.

• Epatite A

La malattia. È una patologia infettiva acuta, causata dal virus dell'epatite A (HAV), che colpisce il fegato. Dopo un periodo di incubazione di 15-50 giorni compaiono febbre, malessere, nausea, inappetenza, vomito, dolore addominale, seguiti dopo pochi giorni da ittero; la malattia solitamente ha un'evoluzione benigna conferendo un'immunità permanente. I sintomi clinici generalmente non durano oltre 2 mesi. Solo nel 10-15% dei casi si ha un decorso prolungato fino a 6 mesi. Nei Paesi in via di sviluppo l'infezione del virus dell'epatite A colpisce generalmente l'infanzia e presenta un decorso asintomatico nel 70% dei casi o sintomi lievi. Raramente l'infezione determina un'epatite fulminante. Il tasso di letalità è di circa lo 0,3%, ma è più elevato con l'avanzare dell'età (in soggetti di età superiore a 40 anni è di circa il 2%). La trasmissione è di tipo feco-orale, tramite oggetti o mani contaminate, attraverso l'ingestione di acqua e alimenti contaminati, specie verdure e molluschi poco cotti o consumati crudi. Per questa ragione, in Italia l'epatite A aveva un'incidenza elevata in quelle regioni dove è in uso corrente il consumo di mitili crudi, come ad esempio in Puglia (oggi molta della popolazione è stata vaccinata, con drastico calo dei casi). Il virus può essere trasmesso, anche se più raramente, per via parenterale. La contagiosità di un soggetto va da 1-2 settimane prima dell'insorgenza dei sintomi fino a una settimana dopo la comparsa dell'ittero e la patologia risulta più grave quando colpisce l'adolescente o l'adulto³⁷.

• Morbillo

La malattia. È una malattia infettiva causata da un virus che si trasmette per via respiratoria. Nella fase di defervescenza febbrile compare una caratteristica eruzione cutanea rosso scuro che origina al capo, al volto e si estende poi al tronco ed infine agli arti. Le complicazioni più frequenti sono rappresentate dalle infezioni dell'orecchio medio, polmonite (nel 5-6% dei bambini ammalati di morbillo), laringite e diarrea. Altra complicazione temibile è l'encefalite che si presenta con una frequenza circa 1 ogni 1000 casi di morbillo. L'encefalite del morbillo ha un'elevata letalità e nei bambini che sopravvivono spesso residua un danno cerebrale permanente o un ritardo mentale. Si sottolinea che 3-10 bambini su 10.000 casi muoiono a causa del morbillo. Il decesso è più frequente nei lattanti e tra le persone con sistema immunitario compromesso. Nel 2002 si è verificata in Italia una vasta epidemia di morbillo, con oltre 40.000 bambini malati, più di 600 ricoverati in ospedale, 15 encefaliti e 6 decessi. Tutti gli anni comunque continuano ad essere segnalati casi o epidemie contenute di morbillo³⁸.

36 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/polio/aggiornamenti.asp>

37 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/epatite.as>

38 <http://www.epicentro.iss.it/focus/morbillo/morbillo.asp>

- **Rosolia**

La malattia. La rosolia è una malattia causata da un virus che si trasmette per contagio interumano aerogeno (tosse o starnuti). I sintomi comprendono febbre lieve, rigonfiamento doloroso delle linfoghiandole retroauricolari a cui segue eruzione cutanea generalizzata e di brevissima durata. Le complicazioni possono essere: dolori articolari, trombocitopenia (1 ogni 3000) ed encefalite (1 ogni 5.000). Si può inoltre avere artrite temporanea particolarmente negli adolescenti e negli adulti. La rosolia in gravide suscettibili spesso porta alla sindrome della rosolia congenita (CRS) che può determinare aborto o gravi malformazioni a carico del feto quali sordità, ritardo mentale, cataratta ed altre malformazioni oculari e cardiache. Prima dell'introduzione del vaccino le epidemie di rosolia erano frequenti; il numero delle donne gravide infette era alto, ed altrettanto alto era il numero degli aborti o delle sindromi da rosolia congenita. Con l'avvento del vaccino, almeno in certe aree geografiche del Paese, il numero dei casi di malattia si è ridotto di molto. L'obiettivo fissato dall'OMS è quello di ridurre i casi di CRS a < 1/100.000 nati vivi³⁹.

- **Parotite**

La malattia. La parotite epidemica è un'infezione virale che si contrae per contagio interumano per mezzo delle gocce degli starnuti o della tosse. Il virus della parotite ha uno spiccato tropismo per il tessuto ghiandolare. Di solito la malattia inizia con gonfiore di una o più ghiandole parotidiche e dura circa una settimana. Le complicazioni possono essere: meningiti asettiche nel 5-15% dei casi, pancreatite (4%), infiammazione dei testicoli (orchite) nel 25% dei maschi dopo la pubertà e delle ovaie nel 5% delle femmine. La parotite è la prima causa di sordità acquisita del bambino e si verifica in 3 bambini ogni 100.000 casi di malattia⁴⁰.

- **Varicella**

La malattia. La varicella è una malattia infettiva dell'infanzia molto comune causata dal virus della *Varicella-zoster* (VZV). Il virus si trasmette da persona ammalata ad una persona sana attraverso le goccioline emesse con la respirazione o il contatto con le vescicole-pustole cutanee. La varicella di solito è una malattia lieve, ma può essere grave e, raramente, mortale, specialmente quando colpisce bambini molto piccoli, soggetti adulti o soggetti immunodepressi. La malattia si presenta di solito con febbre, malessere generale e una tipica eruzione cutanea che inizia al capo e si estende al tronco e al resto del corpo. L'eruzione cutanea è caratterizzata da papule che si trasformano poi in croste. Un bambino di solito presenta da 300 a 500 lesioni della pelle durante l'infezione. La varicella può causare polmonite (23 ogni 10.000 casi), sovrainfezioni batteriche delle vescicole, cicatrici cutanee, artriti, danni cerebrali (più di 1 ogni 10.000 casi), trombocitopenia, e cerebellite. Le complicanze della Varicella sono più frequenti nei neonati, negli adulti e nelle persone con deficit immunitari. Se il virus della Varicella viene contratto da una gestante suscettibile nel primo trimestre di gestazione l'infezione può essere trasmessa al feto e determinare una sindrome congenita, per alcuni aspetti simile alla sindrome della rosolia congenita (CRS) provocata dal virus della rosolia. Quando la varicella colpisce una donna negli ultimi giorni della gravidanza, si può avere l'infezione del neonato che provoca una forma molto estesa e grave con la morte del 30% dei bambini⁴¹.

- **Patologie da Pneumococco**

La malattia. Le malattie pneumococciche sono causate dalle infezioni originate dal batterio *Streptococcus pneumoniae* detto in genere pneumococco e di cui sono conosciuti oltre 90 sierotipi, alcuni dei quali caratterizzati da una particolare virulenza (patogenicità, antibiotico-resistenza, invasività, ecc.). Si manifestano sotto forma di varie condizioni tra le quali congiuntivite, otite media, sinusite, polmonite, meningite e setticemia. *S. pneumoniae* è la causa principale della polmonite acquisita in comunità (CAP: polmonite che colpisce individui che non sono stati ospedalizzati di recente). Il termine malattia pneumococcica invasiva (IPD) si usa in genere per le infezioni pneumococciche più severe e invasive, come batteriemia, sepsi e meningite, nelle quali il batterio può essere isolato da siti normalmente sterili quali il torrente ematico e il liquido cerebrospinale. Le infezioni pneumococciche possono insorgere a qualsiasi età ma sono più probabili nei bambini di età inferiore ai due anni e negli adulti di età superiore ai 65 anni. I pazienti potrebbero essere maggiormente suscettibili alle malattie pneumococciche se sono affetti da diabete, malattie cardiache o polmonari croniche, se sono fumatori, anziani o hanno altre condizioni

39 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/rosolia.asp>

40 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/parotite/aggiornamenti.asp>

41 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/varicella/varicella.asp>

mediche croniche o uno stato immunitario compromesso. Le malattie pneumococciche si manifestano in tutti i 12 mesi dell'anno, con un picco nei mesi invernali e possono rappresentare anche una complicanza grave (superinfezione) dell'influenza. La prevalenza e la distribuzione dei sierotipi invasivi di *S. pneumoniae* sono diversi nelle varie popolazioni ed aree geografiche, così come il loro potenziale di colonizzazione, invasività e virulenza. Benché siano stati identificati oltre 90 diversi sierotipi di *S. pneumoniae*, sono circa 20 quelli responsabili di oltre il 70% dei casi di IPD.

Le malattie pneumococciche rimangono un problema di salute pubblica importante che causa un'elevata morbilità e mortalità in tutto il mondo con circa 1,6 milioni di decessi/anno. Le persone che presentano fattori predisponenti sono quelle a maggior rischio. In Europa, il tasso più elevato di incidenza di IPD si riscontra in persone di età ≥ 65 anni: 10,3/100.000. Il tasso di IPD negli adulti con malattie croniche raggiunge i 51,4 casi/100.000 e, negli adulti immunocompromessi, il tasso è compreso tra 300 e 503 casi/100.000. Le malattie invasive da pneumococco in Italia contano oltre 750 casi all'anno; i più colpiti sono i bambini sotto i 4 anni di età e gli adulti sopra i 65 anni, con oltre 500 ricoveri per sepsi e 400 per meningiti da pneumococco all'anno. Ogni anno, in totale, si osservano ufficialmente circa 2 decessi per sepsi e 30 per meningite. I dati del sistema di sorveglianza in Italia confermano che i valori più elevati di incidenza di malattie pneumococciche invasive si riscontrano nella fascia ≥ 65 anni e nella fascia pediatrica⁴².

Confrontando il 2008 con il 2012 si osserva una riduzione significativa dell'incidenza nella fascia 0-4 anni e un incremento significativo nella fascia di età ≥ 65 anni. Analizzando l'andamento dei ricoveri per sepsi/meningiti per anno e fascia di età si osserva un trend crescente nella fascia di età ≥ 65 anni mentre l'incidenza nella fascia di età pediatrica decresce a partire dal 2003. I crescenti livelli di resistenza di *S. pneumoniae* agli antibiotici osservati negli ultimi decenni hanno reso più complicata la gestione delle patologie: nel 15-30% dei casi, *S. pneumoniae* presenta una poliresistenza⁴³.

• Patologie da Meningococco

La malattia. Il meningococco (*Neisseria meningitidis*) è un batterio diffuso in tutto il mondo: vi sono 13 sierotipi differenti, ma solo i sierotipi A, B, C, W135 e Y sono frequente causa di malattia meningococcica. L'infezione si trasmette attraverso le goccioline respiratorie. Questo batterio è presente normalmente nel naso-faringe di molte persone (1-2%) senza provocare malattia. In alcuni casi, per motivi non ancora conosciuti, il meningococco causa gravi malattie invasive, come la meningite e la setticemia. Le forme invasive da meningococco iniziano di solito in modo improvviso con febbre elevata, malessere generale, cefalea, nausea e vomito. Nei due terzi dei casi si può avere una eruzione cutanea diffusa e nel 20 % dei casi si possono avere convulsioni. La letalità della meningite è del 10-20%. Il 20% delle persone ha esiti neurologici permanenti. La letalità della sepsi è invece del 40%. Le infezioni invasive da meningococco sono più frequenti tra i bambini di età inferiore a 5 anni, ma la malattia colpisce anche gli adolescenti e i giovani adulti. Il sierotipo C è uno dei più rappresentati nei Paesi Europei, ed ha avuto una recente recrudescenza in Toscana. L'altro sierotipo più diffuso nel nostro Paese è il ceppo B per il quale è disponibile da 3 anni anche in Italia un vaccino di nuova concezione (ottenuto con tecniche di 'reverse vaccinology'). Gli altri sierotipi A, W135 e Y, contenuti nel vaccino coniugato quadrivalente, sono più rari nel nostro Paese, anche se il sierotipo Y è in aumento, soprattutto tra gli adolescenti.

• Gastroenteriti acute da Rotavirus

La malattia. I Rotavirus sono enterovirus che si trasmettono principalmente per via feco-orale attraverso contatti stretti o attraverso oggetti contaminati da feci infette. La trasmissione può anche avvenire per via respiratoria. L'infezione colpisce l'intestino causando una gastroenterite. Esistono diversi tipi di Rotavirus, 5 di questi, G1-G2-G3-G4-G9, sono responsabili della maggior parte delle gastroenteriti da Rotavirus che si manifestano nell'uomo. L'infezione da Rotavirus è ubiquitaria. Nei Paesi a clima temperato la malattia si manifesta prevalentemente nel periodo invernale, mentre nei paesi a clima tropicale è presente tutto l'anno. L'infezione può decorrere in modo asintomatico, può causare una diarrea acquosa lieve oppure una diarrea severa che può essere accompagnata da febbre alta e vomito. La prima infezione generalmente si manifesta in modo più severo delle successive, causando gravi disidratazioni soprattutto quando colpisce bambini sotto i 2 anni di età; in questo caso la malattia può essere letale. A livello mondiale, ogni anno,

42 <http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/meningite.asp>

43 <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococci.pdf>

le gastroenteriti da *Rotavirus* causano 600.000 decessi, la maggior parte dei quali si registra nei Paesi non industrializzati. Le infezioni successive alla prima danno luogo a una malattia più lieve, perché, grazie al sistema immunitario, dopo ogni infezione si acquisisce una certa protezione crociata. Gli adolescenti e gli adulti, che hanno incontrato i *Rotavirus* più volte nel corso della loro vita, possono quindi ammalarsi ma spesso in modo lieve o asintomatico; in questi casi, pur non presentando sintomi evidenti, possono trasmettere il virus. L'infezione si può trasmettere a partire da due giorni prima dell'esordio dei sintomi fino a dieci giorni dopo. La contagiosità è molto alta, pertanto i *Rotavirus* possono causare piccole epidemie all'interno di comunità infantili (asili nido, scuole dell'infanzia, reparti ospedalieri). La terapia è la stessa di tutte le gastroenteriti acute: evitare o trattare tempestivamente la disidratazione mediante il reintegro di liquidi persi e ristabilire un adeguato equilibrio nutrizionale.

- **Patologie da Papillomavirus Umano (HPV)**

La malattia. Il Papillomavirus (HPV) è l'agente virale responsabile del carcinoma della cervice uterina, primo tumore riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come totalmente riconducibile ad una infezione. Esistono circa 120 genotipi del virus HPV che infettano l'uomo, un terzo dei quali associato a patologie del tratto anogenitale, sia benigne che maligne. Dei 120 genotipi, il tipo 16 è responsabile di circa il 50% dei casi di cancro alla cervice uterina, il tipo 18 del 20% e i restanti genotipi di circa il 30%. I genotipi 6 e 11 sono responsabili del 90% dei condilomi genitali (Tabella 10).

Tab. 10 - Incidenza di nuovi casi/anno di tumori HPV correlati in Europa

Localizzazione	Numero atteso di nuovi casi di cancro					
	Totali (HPV-correlati e non)		HPV-correlati		HPV 16 e 18-correlati	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Collo dell'utero	-	30,517	-	30,517	-	23,254
Vagina	-	1,869	-	1,306	-	1,146
Vulva	-	7,384	-	2,983	-	2,702
Testa e collo	67,354	13,448	14,098	2,715	12,707	2,531
Ano	2,162	3,727	1,821	3,141	1,699	2,929
Pene	3,178	-	1,484	-	1,091	-
Totale	72,694	56,945	17,403	40,662	15,497	32,562

Tratto da Hartwig, Castelsague et al. BMC 2011

I dati di prevalenza dell'infezione da HPV nelle donne dimostrano un primo picco d'infezione intorno ai 25 anni di età che diminuisce con il progredire della età⁴⁴, ripresentandosi con un secondo picco intorno ai 45 anni di età⁴⁵. Invece nei maschi, lo studio "HPV in Men" (HIM) dai 18 fino ai 70 anni di età, ha evidenziato una prevalenza complessiva dell'infezione del 65,2% che rimane costante lungo tutta la vita⁴⁶. Il maschio quindi ha una prevalenza superiore e costante rispetto alla donna⁴⁷. In Europa, ogni anno ci sono circa 50.000 nuovi casi di cancro causati dai tipi HPV 16 e 18 di cui 1/3 a carico del sesso maschile; si registrano, nel maschio, circa 15.500 nuovi casi fra cancro del pene, ano e della testa e collo (cavità orale, orofaringe e tonsille)⁴⁸. La rilevanza nei maschi nel burden dei cancri HPV 16 e 18 correlati⁴⁹ è stata evidenziata anche in USA dal Center for Diseases Control (CDC) (MMWR del 2012). I tassi di incidenza delle lesioni tumorali da HPV 16 e 18 non-cervicali, in particolare i cancri anale e orofaringeo sono aumentati drasticamente in entrambi i sessi negli ultimi 20-30 anni, e diverse stime indicano che

44 Baseman JG et al 2005. The epidemiology of human papilloma virus infections. J Clin Virol 2005; 32 (Suppl 1): S16-S24

45 Herrero R et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 464-74. Castle PE et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. J Infect Dis 2005; 191 (11): 1808-1816

46 Giuliano AR et al. The human papillomavirus infection in men study: Human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17 (8): 2036-43

47 Dunne EF et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. J Infect Dis 2006; 194 (8): 1044-57

48 Hartwig S et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. BMC Cancer 2012; 12: 30

49 Morbidity and Mortality Weekly Reports (MMWR) April 20, 2012. Vol. 61 No.15 <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6115.pdf>

entro dieci anni supereranno l'incidenza del cancro dell'utero nei Paesi industrializzati⁵⁰.

Oltre al cancro, l'HPV è anche responsabile di alcune lesioni non tumorali. I tipi HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 90% delle lesioni genitali esterne, chiamate anche condilomi acuminati⁵¹. Inoltre sono responsabili della papillomatosi respiratoria ricorrente⁵². In Italia si verificano pochi casi di questa patologia, che ha una incidenza bassa (0,4 per 100.000 residenti), dunque trattasi di una malattia rara ma purtroppo con un forte impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti ed un costo molto elevato per il sistema sanitario⁵³. I condilomi genitali sono una malattia molto comune e ricorrente (10% di prevalenza e quasi 600.000 nuovi casi annuali in Europa)⁵⁴ che colpisce entrambi i sessi. Queste lesioni hanno un notevole impatto negativo sulla qualità di vita e sul benessere sessuale, con stress psico-sociale ed emotivo⁵⁵. Inoltre, le diagnosi di condilomi genitali sono state associate a un aumentato rischio di sviluppare tumori correlati all'HPV⁵⁶. In Italia i dati dello International Agency for Research on Cancer (IARC)⁵⁷ dimostrano, per le patologie HPV-correlate cervicali e non, una proporzione d'incidenza in entrambi i sessi simile a quella europea.

• Influenza

La malattia. L'influenza è una malattia dovuta ai virus dell'influenza che, ogni anno, provocano epidemie più o meno importanti tra dicembre ed aprile. Si diffonde direttamente da persona a persona e durante le epidemie i più colpiti sono i bambini in età scolare. Si presenta con febbre improvvisa che si alza rapidamente, tosse secca, dolori muscolari e un malessere generale importante che dura numerosi giorni. Il decorso clinico nei bambini è in genere lieve con guarigione spontaneamente nell'arco di 5-7 giorni. Il ricovero nei bambini di età superiore a 1 anno è raro (20 su 100.000 casi di malattia). Le forme più gravi si hanno in bambini che hanno malattie di base (es. malattie cardiovascolari). Le complicanze più frequenti sono la polmonite (1%) e l'otite (circa 4 %). Nei lattanti l'influenza può essere particolarmente grave. Le epidemie annuali di influenza sono associate con un'elevata morbilità e mortalità, coinvolgendo ogni anno dal 5 al 20% della popolazione, con tassi di incidenza che possono raggiungere il 40-50% in alcuni ambiti specifici, quali i soggetti a rischio per patologia o per età nonostante le politiche di prevenzione attuate per proteggere la popolazione più vulnerabile^{58,59,60}. Circa 40.000 persone muoiono ogni anno per cause correlate con l'influenza. Sino al 90% di questi decessi si presentano in soggetti di età superiore a 65 anni e in quelli con patologie croniche sottostanti. L'influenza può essere causa infatti di esacerbazioni di malattie polmonari e cardiache con conseguenti eventi ischemici acuti, cardiaci e ictus^{61,62,63}.

50 Chaturvedi AK et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011 Nov 10;29(32):4294-301., Cancer research UK website. <http://www.cancerresearchuk.org/home/>, Blomberg M. et al. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on HPV associated sites. *Int J Cancer* 2011 Aug 1;129 (3): 733-41., Nasman A et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J Cancer*. 2009 Jul 15; 125(2):362-6

51 Lacey et al. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/S3-S3/41

52 Donne AJ et al. The role of HPV type in Recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74 (2010) 7-14

53 Baio et al. Economic Burden of Human Papillomavirus-Related Diseases in Italy *PIOs One* 2012 November 2012 | Volume 7 | Issue 11 | e49699

54 Kjaer K et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 nordic countries. *J Infect Dis*. 2007;196:1447-1454

55 Woodhall. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect* 2011;87:458e463, Mortensen GL. Long-term quality of life effects of genital warts - a follow-study. *Dan Med Bull* 2010 Apr;57(84): A4140, Mortensen GL et al. The quality of life of patients with genital warts: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2010 Mar 7;10:113. doi: 10.1186/1471-2458-10-113

56 Blomber M et al. Genital warts risk of cancer: a Danish study of nearly 50,000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 205:1544 (2012)

57 Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007, 90:1-636 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>

58 European Center for Disease Prevention and Control. Scientific advice: revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the US. 2010. http://ecdc2007.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvic/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DisppForm.aspx?List=512f744f%2D77d4%2D4ad8%2Db6d6%2Dbf0f23083f30&ID=952

59 Vaccinazione antinfluenzale. Razionale e strategie per l'incremento delle coperture vaccinali. Board ristretto del gruppo di lavoro vaccini della SItI. Carocci Editore, 2012. ISBN 978-88-7466-654-6

60 Bridges C et al. In Plotkin S. *Vaccines*. 5th Ed 2008; Chapter 15:259-89.

61 Raina MC, Heywood AE, Kovoov P, Ridda I, Seale H, Tan T et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart* 2013.

62 Consulta delle Società Scientifiche per la Riduzione del Rischio Cardiovascolare. Infezioni Respiratorie e Rischio di Eventi Coronarici Acuti: Rilevanza della Prevenzione Vaccinale. 2013. <http://www.consulta-cscv.it/news/infezioni-respiratorie-e-rischio-di-eventi-coronarici-acuti-rilevanza-della-prevenzione-vaccinal>

63 Documento SIPREC 205. Un nome nuovo nel linguaggio della prevenzione cardiovascolare. www.siprec.it

Gruppi particolarmente a rischio a causa dell'influenza sono le donne in gravidanza, i bambini al di sotto di 5 anni, gli anziani e i soggetti con malattie croniche. Questa popolazione eterogenea fragile rappresenta circa 180 milioni di soggetti in Europa e il 36% della popolazione europea (EU-27)⁶⁴. Gli operatori sanitari sono un'altra categoria a rischio e rappresentano una fonte di contagio per i pazienti⁶⁵. L'OMS stima in 250.000-500.000/anno i morti per influenza nell'intero pianeta. Il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) stima che ogni anno nell'Unione Europea 40.000 persone muoiano prematuramente a causa dell'influenza. Dal punto di vista epidemiologico l'influenza è ancora oggi la terza causa di morte in Italia per patologia infettiva, preceduta solo da AIDS e tubercolosi. In Italia, sulla base dei dati del sistema di sorveglianza INFLUNET⁶⁶ si avrebbero da 5 a 8 milioni di casi di sindrome influenzale ogni anno, con una stima di circa 8.000 morti.

• *Herpes Zoster*

La malattia. L'*Herpes Zoster* (HZ), conosciuto anche come "fuoco di Sant'Antonio", è una patologia comune e debilitante causata dalla riattivazione del virus della *Varicella Zoster* (VZV), virus a DNA appartenente alla famiglia degli *Herpesviridae*, contratto generalmente nel corso dell'infanzia. In seguito all'infezione primaria, che si manifesta come varicella, il virus diventa latente nei gangli sensitivi craniali e del midollo spinale, e può riattivarsi dando luogo alle manifestazioni nervose e cutanee a distribuzione dermatomica tipica dell'HZ. L'incidenza cresce con l'aumentare dell'età e/o la riduzione della risposta immunitaria cellulo-mediata. Le cellule T memoria VZV-specifiche, infatti, si riducono con l'età; tale declino diventa significativo a partire dai 50 anni e correla con un aumentato rischio di HZ. Circa il 90% dei pazienti affetti da HZ sono immunocompetenti. **Il rischio di sviluppare l'Herpes Zoster aumenta con l'età**⁶⁷. In Europa si stimano oltre 1,7 milioni di persone che soffrono a causa dell'HZ⁶⁸. L'incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo, correlata all'età della popolazione: da 2-3/1000 persone/anno fra 20 e 50 anni a 5/1000 nella sesta decade, 6-7/1000 nella settima-ottava decade fino a >1/100 dalla nona decade di vita⁶⁹.

L'HZ, diversamente dalla varicella, non presenta nella sua diffusione un andamento stagionale ed epidemico. Diversi studi suggeriscono che oltre all'età, condizioni mediche come il diabete, la depressione maggiore, eventi stressanti della vita, trattamenti immunosoppressivi, possono aumentare il rischio di HZ, in quanto possono ridurre la risposta cellulo-mediata al virus. La trasmissione del virus della *Varicella Zoster* da un soggetto affetto da HZ ad un soggetto sano suscettibile (che non abbia avuto la varicella e che non sia stato vaccinato) può avvenire tramite contatto diretto con le lesioni cutanee, in quanto il virus è contenuto al loro interno. Le lesioni si manifestano inizialmente come papule eritematose che evolvono in vescicole e successivamente in pustole che si cicatrizzano nell'arco di 7-10 giorni. Il soggetto può essere considerato non contagioso quando tutte le lesioni si sono cicatrizzate.

La localizzazione più frequente dell'HZ è a livello toracico, con rash cutaneo e nevralgia, solitamente limitati ad un lato del corpo, a fascia (da qui il nome "*Zoster*", che in greco significa, infatti, "cintura"). Il dolore tipicamente precede il rash vescicolare di 3-5 giorni ed in alcuni casi di alcune settimane (nevralgia prodromica). La forma che coinvolge la branca oftalmica del nervo trigemino, spesso definito come HZ oftalmico, rappresenta il 10-20% dei casi di HZ (localizzazione più frequente con l'aumentare dell'età). Quasi la metà di questi presenta successivamente complicanze oculari, come ad esempio, la cheratite neurotrofica. La complicanza più frequente dell'HZ è la nevralgia post-erpetica: una sindrome, inquadrata nell'ambito delle sindromi neuropatiche, caratterizzata da dolore persistente lungo le terminazioni nervose cutanee che può manifestarsi con uno o più accessi dolorosi o parossistici, brucianti o lancinanti, ad insorgenza spontanea, associati ad alterazioni della sensibilità ai diversi stimoli sensitivi e dolorifici. In Italia un recente studio, condotto attraverso un network di medici di medicina generale, ha mostrato che rispettivamente nel 20,6% ed nel 9,2% dei pazienti con HZ era presente una nevralgia post-erpetica

64 Préaud E, Durand L, Macabeo B, Farkas N, Sloesen B, Palache A et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. BMC Public Health. 2014.

65 ECDC. Seasonal influenza - Key messages. 2013.

66 InluNet è il sistema nazionale di sorveglianza epidemiologica e virologica dell'influenza, coordinata dal Ministero della Salute, che si avvale della collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), del Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza (CIRI), dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, della rete dei laboratori periferici per l'influenza e degli Assessorati regionali alla Sanità.

67 Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract 1975; 25: 571-5;

68 Pinchinat S et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review [Epub ahead of print]. BMC Infect Dis 2013;13:170-170.

69 Pinchinat S, Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. BMC Infect Dis. 2013 Apr 10;13:170.

a 3 e 6 mesi con un impatto negativo sulla qualità della vita. Frequenti risultano essere anche le possibili complicanze non neurologiche, tra cui la sovrainfezione batterica delle lesioni, con esiti cicatriziali, la disseminazione cutanea, la polmonite, la miocardite, l'esofagite, la pancreatite, l'ulcerazione gastrica e l'angioite granulomatosa. La correlazione dell'HZ e della Nevralgia Post-Erpetica (PHN) con l'aumentare dell'età dell'individuo è universalmente riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale come il principale fattore di rischio per la riattivazione del VZV, principalmente a causa dell'immunosenescenza, con conseguenti manifestazioni cliniche dello *Zoster* e delle sue complicanze.

Attualmente non sono disponibili trattamenti medici che possono prevenire l'insorgenza dell'HZ e della PHN; le opzioni terapeutiche sono parzialmente efficaci e la gestione clinica della PHN è complessa e spesso insoddisfacente⁷⁰. Il management clinico della PHN è complesso⁷¹. Il trattamento della PHN comprende analgesici, oppioidi, anticonvulsivanti e antidepressivi triciclici; solo il 50% dei pazienti trattati riferisce un soddisfacente sollievo del dolore⁷². Le terapie usate, spesso in combinazione, possono causare effetti collaterali che limitano il loro utilizzo; inoltre, il trattamento del dolore cronico è complicato anche dalla presenza di eventuali co-morbilità e dalla interferenza con altri farmaci usati per la cura di malattie sottostanti⁷³.

70 Drolet M et al. Vaccination against herpes zoster in developed countries State of the evidence Human Vaccines & Immunotherapeutics 9:5, 1177–1184; May 2013

71 EUnetHTA. Pilot Relative Effectiveness Assessment on Zostavax. WP-SA-1. Sept. 2013. V4.0. Available at URL: <http://www.eunetha.eu/news/pilot-rapid-assessment-zostavax-prevention-herpes-zoster-available>

72 Christo PJ, Hobelmann G, Maine DN. Post-herpetic neuralgia in older adults: evidence-based approaches to clinical management. *Drugs Aging* 2007;24:1-19

73 Tyring SK. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S136-S142

B) RACCOMANDAZIONI VACCINALI

a. I vaccini disponibili e le raccomandazioni di utilizzo

• Vaccini DTaP

Il ciclo di base per le vaccinazioni contro Difterite, Tetano e Pertosse⁷⁴ consiste di 3 dosi a 3°, 5° e 11-13° mese di vita. Per mantenere l'efficacia della vaccinazione DTaP, la cui quarta dose va eseguita a 5-6 anni, insieme alla quarta dose di vaccino antipolio inattivato (IPV), è necessario eseguire dei richiami a distanza di anni.

Dopo il compimento del sesto anno di vita (per alcune Regioni dopo il compimento del settimo anno), è necessario usare il vaccino tipo adulti a ridotto contenuto antigenico (dTpa) nel quale la quantità di anatossina difterica e la quantità di antigeni della pertosse sono 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. Il vaccino dTpa va usato solo come richiamo e non per la vaccinazione primaria. In commercio esiste anche un vaccino dT (chiamato vaccino difterite e tetano tipo adulti), nel quale mancano gli antigeni della pertosse. I richiami vaccinali con dTpa sono raccomandati con una dose ogni 10 anni per tutta la vita; la primadose di richiamo è raccomandata dall'età adolescenziale (12-15 anni). Gli adulti con anamnesi incerta per una serie completa di vaccinazione primaria con vaccini contenenti anatossina difterica e anatossina tetanica dovrebbero iniziare o completare il ciclo di immunizzazione ricevendo vaccino dT per le prime due dosi ed 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 risultano estremamente rari i casi di adulti con ciclo vaccinale anti-tetanico completo 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) conseguenti al decadimento della protezione immunitaria acquisita mediante vaccinazione, è raccomandata particolare attenzione alla somministrazione di dosi di richiamo a tutti i familiari che abbiano stretto contatto con il lattante, preferibilmente nei mesi che precedono il parto (cosiddetta strategia del bozzolo o "cocoon strategy").

• Vaccino antipolio inattivato e potenziato

Il vaccino antipolio oggi a disposizione nel nostro Paese è inattivato e potenziato. 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, utilizzando preferibilmente il vaccino esavalente combinato, e la quarta dose al quarto-sesto anno. È inoltre raccomandata una 5^a dose al dodicesimo-diciottesimo anno, preferenzialmente utilizzando il vaccino combinato tetravalente (DTPa/IPV fino al 7° anno e dTpa/IPV dal 7° anno in poi).

Molti Paesi hanno introdotto, infatti, 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 vivo attenuato (OPV) con quello inattivato (IPV), che a differenza del primo non induce immunità mucosale. A causa di ciò è pertanto possibile la ri-circolazione di virus selvaggi o virus Sabin-like di origine vaccinale, particolarmente se re-introdotti da popolazioni migranti. Peraltro, studi di sieroepidemiologia avevano mostrato, anche per i vaccinati

74 aP = pertosse acellulare

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, 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.

• Vaccino 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 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
- altre categorie previste:
 - 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

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, seguite da una dose di richiamo ad un anno di distanza dalla prima.

**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 stata 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 10U/ml.*

- **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 somministrare per via intramuscolare: al terzo, quinto e all'11°-13° mese. Anche questo vaccino è contenuto nel vaccino esavalente combinato. È 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, HIV-positivi)

Normalmente è prevista la somministrazione di una sola dose a tutti gli appartenenti ai 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.

- **Vaccino MPR (morbillo, parotite, rosolia) e Vaccino tetravalente MPRV (morbillo, parotite, rosolia e varicella) / Vaccino monovalente varicella**

La vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella può essere eseguita nell'infanzia utilizzando un vaccino tetravalente combinato o co-somministrando il vaccino combinato MPR con quello monovalente 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. È 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 anti-meningococco quadrivalente (ACYW) coniugato e la seconda con vaccino DTPa/IPV. In corso di epidemia la somministrazione della prima dose può essere anticipata al compimento del 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. Le vaccinazioni contro il morbillo e contro la varicella (ma non quella contro parotite e rosolia) sono efficaci anche post-esposizione, quando l'esposizione sia stata saltuaria e la vaccinazione venga eseguita entro 72 ore 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 le esperienze 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/ meningococco 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. 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).

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 4-8 settimane 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:

- mantenimento delle specifiche coperture vaccinali nella misura uguale o superiore al 95%, previste dal vigente Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale
- somministrare sempre due dosi, qualunque sia l'età del soggetto da vaccinare.

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

È 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 MPRV il figlio di una madre suscettibile in stato di gravidanza
- Può essere vaccinato con MPRV un bambino, convivente con un soggetto immunocompromesso (AIDS compreso) senza che questo comporti alcun incremento del rischio

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. 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.

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.

- 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
- 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 \geq 200/ mL
- 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
- 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

- I lavoratori suscettibili che operano nei seguenti ambienti (in ordine di priorità): asili nido, scuole materne, scuole primarie, scuole secondarie

- **Vaccino anti-pneumococcico**

La disponibilità del vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV), prima a 7 valenze (PCV7) e attualmente a 13 valenze (PCV13) rappresenta un notevole passo avanti nella lotta contro le malattie infettive pediatriche. La presenza nel vaccino di più recente sviluppo dei polisaccaridi coniugati di alcuni degli pneumococchi attualmente maggiormente implicati nelle patologie pediatriche (19A, 1, 3, 5, 6A, 7) permette di ottenere 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. Se si inizia dopo il compimento del primo anno sono indicate due dosi; se si inizia dopo il compimento del secondo anno è sufficiente una dose. Per quanto riguarda i nati prematuri si ritiene che la schedula 3+1 (prime tre dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra + una dose booster fra il dodicesimo e quindicesimo mese) sia preferibile alla schedula 2+1 (Circolare Ministeriale N.24720-P del 27/05/2010).

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 anti-pneumococcica è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti:

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
- alcolismo
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso
- fistole liquorali
- 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, tranne per i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni (immunocompetenti con: diabete, patologie cardiopolmonari, fumatori, alcolisti) dove l'intervallo di tempo raccomandato tra una dose di PCV13 e PPV23 è pari o superiore ad un anno (*CDC September 4, 2015 / 64(34);944-947 - <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a4.htm>*). Questo per garantire la maggiore protezione raggiungibile in termini di risposta immunologica e soprattutto di ampiezza della copertura sierotipica, potendo tutelare il paziente con la dose di vaccino PPV23, anche nei confronti delle malattie pneumococciche causate da sierotipi aggiuntivi non presenti nel vaccino coniugato. L'opportunità di somministrare una dose di PPV23 dopo l'iniziale dose di PCV13 andrà comunque valutata caso per caso sulla base di valutazioni epidemiologiche e del profilo di rischio del soggetto vaccinato.

Indicazioni per età

Il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23valente (PPV23) e il vaccino pneumococcico coniugato 13valente (PCV13) sono ben tollerati. Il vaccino polisaccaridico PPV23 è costituito da polisaccaridi capsulari purificati dei 23 sierotipi che più frequentemente causano IPD; esso induce una risposta immunitaria T-indipendente e la durata dell'immunità conferita è pari a circa 5 anni. È possibile una rivaccinazione a distanza di 5 anni dalla precedente somministrazione; non ci sono dati solidi su efficacia e sicurezza di ulteriori dosi. I dati di efficacia per PPV23 sono riportati in Tabella 11.

Tab. 11 - Dati di efficacia del vaccino polisaccaridico pneumococcico 23valente (PPV23)

Endpoint PPV23	Dettagli dello studio	Efficacia del vaccino (tutti i tipi di <i>S. Pneumoniae</i>)
Efficacia (RCT) contro IPD (<i>Moberley S, 2013</i>)	adulti - stima aggregata	74% (IC 95% [56-85])
Efficacia di campo (<i>effectiveness</i>) contro IPD (<i>Fedson DS, 2014</i>)	adulti anziani - stima aggregata di 5 studi osservazionali	68% (IC 95% [56-85])
Efficacia (RCT) contro CAP sostenuta da pneumococco (<i>Maruyama T, 2010</i>)	Studio controllato con placebo negli ospiti di una residenza sanitaria assistenziale giapponese	64% (IC 95% [32-81]) n PPV23=502; n placebo=504

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 a 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.

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 PPV23 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.

- **Vaccini anti-meningococco C e ACYW135 coniugati**

La schedula adottata per la vaccinazione contro il meningococco con vaccino MenC coniugato o con vaccino quadrivalente ACYW135 coniugato 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/ meningococco 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, le co-somministrazioni con gli altri vaccini sono consentite, ad una distanza di tempo qualsiasi, comunque dopo il compimento dell'anno. Accanto alla vaccinazione dei bambini al primo anno di vita, è prevista una dose per i ragazzi nel dodicesimo anno di vita, tenendo conto dei dati epidemiologici che indicano chiaramente una ripresa del numero di casi nell'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 della memoria 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, rende raccomandabile l'introduzione del quadrivalente coniugato quale vaccino di elezione per il richiamo o la prima vaccinazione in età adolescenziale. 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 corticosteroidica 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 (C5 – C9)
- difetti dei *toll like receptors* di tipo 4
- difetti della properdina

Altre condizioni 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 da dicembre a giugno), particolarmente se il contatto con la popolazione locale è prolungato. La vaccinazione con vaccino quadrivalente ACYW135 è richiesta dal Governo dell'Arabia Saudita per tutti i viaggiatori verso la Mecca durante il pellegrinaggio rituale annuale. Pertanto, si raccomanda l'utilizzo del vaccino coniugato per i viaggiatori in aree a rischio, per le categorie ad elevato rischio di conseguenze per patologie meningococciche e per tutti i soggetti per i quali è previsto l'obbligo di protezione con vaccino quadrivalente.

• Vaccino anti-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 si 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.

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*.

^ *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 counseling 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. La vaccinazione contro il meningococco B deve essere attivamente offerta ai soggetti a rischio di qualsiasi età per la presenza di concomitanti patologie, per attività lavorativa (es. operatori che lavorano nei laboratori di microbiologia, esposti alla *Neisseria meningitidis*) ed in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti.

• **Vaccinazione contro l'influenza stagionale**

Il Consiglio dell'Unione Europea ha adottato una recente Conclusione sul tema della vaccinazione antinfluenzale come strumento efficace in sanità pubblica⁷⁵, in cui si considera un approccio integrato non solo per le vaccinazioni dell'infanzia ma anche per quelle dell'età adulta, attraverso strategie vaccinali "per tutta la vita". Ogni anno l'OMS indica la composizione del nuovo vaccino antinfluenzale stagionale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità⁷⁶ stima che la vaccinazione antinfluenzale prevenga il 70-90% dei casi di influenza tra gli adulti sani; altri dati riportano, in una popolazione di soggetti ultra sessantacinquenni, una riduzione del 27% del rischio di ospedalizzazione per polmonite o influenza e del 48% del rischio di decesso⁷⁷. In presenza di una buona corrispondenza fra la composizione del vaccino e i virus influenzali circolanti, l'efficacia stimata negli studi clinici in adulti sani varia dal 70 al 90%⁷⁸. Nei bambini e ragazzi fino a 16 anni è stimata un'efficacia pari al 60-70%⁷⁹. La vaccinazione rimane un mezzo efficace per prevenire l'influenza:

- Sono disponibili vaccini sicuri ed efficaci con un'ampia esperienza di campo⁸⁰
- In Europa, si stimano circa 38.500 decessi in eccesso a causa dell'influenza stagionale, seppur con notevoli variazioni stagionali⁸¹
- In Europa, si stima che la vaccinazione antinfluenzale stagionale possa prevenire:
 - 1,6-2,1 milioni di casi di influenza
 - 45.300-65.600 ospedalizzazioni
 - 25.200-37.200 decessi

Nel 2003 l'OMS ha indicato ai paesi membri di attivare con urgenza politiche vaccinali in grado di produrre un incremento delle coperture per l'influenza in tutte le categorie target (persone ad alto rischio e soggetti anziani >65 anni di età), raggiungendo come valore minimo accettabile il 75% nel 2010. Il valore di copertura vaccinale ottimale è indicato, invece, nel 95%.

Pertanto, gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono la riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte e la riduzione dei costi sociali connessi con morbilità e mortalità. **Le finalità della vaccinazione sono duplici:**

- **protezione individuale:** la vaccinazione induce una risposta immunitaria che protegge il soggetto dalla malattia. Ciò è particolarmente importante per i soggetti per i quali le complicanze dell'influenza sarebbero particolarmente gravi (ad esempio, soggetti ultrasessantacinquenni e soggetti affetti da particolari malattie)
- **protezione della collettività:** la vaccinazione, riducendo il numero dei malati e lo shedding virale da parte dei soggetti infetti, riduce la diffusione del virus agli altri componenti della collettività e limita la circolazione interumana dei virus. La prevenzione dell'influenza tramite vaccinazione deve essere oggetto, pertanto, di massima considerazione da parte delle Autorità di sanità pubblica.

75 Council conclusion on vaccination as an effective tool in public Health. Council of European Union. Council Conclusion Brussel, 1 December 2014. http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/145987.pdf

76 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>

77 Nichol KL et al. effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. NEJM 2007

78 Vaccines against influenza WHO position paper. WER 2012, 87: 461-76

79 http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=670&area=influenza&menu=vaccinazione

80 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>

81 http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvic/_layouts/forms/Review_DispatchForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=394

In ambito europeo, pur con qualche variazione per ciò che concerne l'individuazione dei gruppi a rischio, cui la vaccinazione va offerta in via preferenziale, esiste una sostanziale concordanza sul fatto che i principali destinatari dell'offerta di vaccino antinfluenzale debbano essere le persone di età pari o superiore a 65 anni, nonché le persone di tutte le età con alcune patologie di base che aumentano il rischio di complicazioni a seguito di influenza.

Donne in gravidanza e bambini

La maggior parte dei paesi raccomanda la vaccinazione di tutte le donne in gravidanza. Tuttavia, la quantità limitata di dati disponibili rende difficile valutare la situazione attuale e/o eventuali tendenze delle coperture vaccinali in questa popolazione target, suggerendo un divario tra gli obiettivi e il monitoraggio dell'attività nei piani d'azione dei paesi membri. Sulla base di evidenze scientifiche, che confermano che l'influenza ha un impatto diretto rilevante sui bambini e un impatto indiretto sui fratelli e genitori, appare indicata la vaccinazione di questi due gruppi target e, pertanto, la copertura vaccinale dovrebbe essere migliorata.

Studi epidemiologici hanno peraltro evidenziato che il raggiungimento delle categorie a rischio è grandemente inefficiente, mentre le coperture nei soggetti di oltre 64 anni appaiono migliori, sia pure se in regresso negli ultimi anni. Per questo si propone 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. Sebbene il carico di malattia dell'influenza per il Sistema sanitario sia essenzialmente legato ai casi che si verificano in età avanzata, esistono tuttavia numerose condizioni 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 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, raggiungendo ad oggi una raccomandazione universale a partire dai 6 mesi di età. Per tali motivazioni, si ritiene importante che la vaccinazione antinfluenzale dell'infanzia sia fortemente promossa su iniziativa del pediatra di famiglia in tutte le occasioni opportune ai bambini appartenenti alle categorie a rischio, ma anche ai bambini sani⁸².

82 Bonnanni P e Board ristretto del Gruppo di lavoro vaccini della SItI. Vaccinazione antinfluenzale. Razionale e strategie per l'incremento delle coperture vaccinali. Roma, Carocci editore, 2012:1-46. ISBN 978-88-7466-654-6.

Si raccomanda la vaccinazione antinfluenzale a:

1. Soggetti di età pari o superiore a 65 anni;
2. Bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni affetti da:
 - a. *malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio (inclusa l'asma, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e la broncopneumopatia 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 BMI >30 e gravi patologie concomitanti)*
 - d. *insufficienza renale cronica*
 - e. *malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie*
 - f. *tumori*
 - g. *malattie congenite o acquisite che comportino carenza di produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV*
 - h. *malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinale*
 - i. *patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici*
 - j. *patologie associate ad un aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (ad es. malattie neuromuscolari)*
 - k. *epatopatie croniche*
3. Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico, a rischio di Sindrome di Reye in caso di infezione influenzale
4. Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza
5. Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti
6. Medici e personale sanitario di assistenza
7. Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio
8. Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori
9. Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte di infezione da virus influenzali non umani

- **Vaccinazione 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 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. Nello specifico per il vaccino bivalente sono indicate due dosi (mesi 0, 6) dai 9 ai 14 anni compiuti e tre dosi (a 0, 1 e 6 mesi) per le età pari o superiori a 15 anni. Per il vaccino quadrivalente sono indicate due dosi (mesi 0, 6) dai 9 ai 13 anni di età compiuti e tre dosi (a 0, 2 e 6 mesi) per le età pari o superiori a 14 anni. Recentemente è stato autorizzato il vaccino enavalente, di prossima disponibilità, con analogo schema di somministrazione: due dosi (mesi 0, 6) tra 9 e 14 anni e tre dosi (a 0, 2 e 6 mesi) per le età superiori a 14 anni.

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, offrendo una protezione diretta verso il maggior numero di tipi di HPV. 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.

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. 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.

• **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 sulla salute, delle gastroenteriti RV-correlate che 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 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 le 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
- 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.

• 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 secondo indicazioni cliniche, comportamentali o occupazionali.

- **Indicazioni cliniche** sono: soggetti con epatopatia cronica e soggetti riceventi concentrati di fattori della coagulazione
- **Indicazioni comportamentali:** omosessuali e soggetti che fanno uso di droghe
- **Indicazioni occupazionali:** soggetti che lavorano a contatto con primati infettati dal Virus dell'Epatite A (HAV) o con HAV in strutture laboratoristiche, soggetti che viaggiano o lavorano in Paesi ad alta o intermedia endemia di Epatite A
- **Indicazioni legate ai viaggi in età pediatrica:** per i bambini che si rechino, anche per brevi periodi di tempo, in Paesi ad alta endemia di infezione. Data la frequente possibilità che i bambini viaggiatori importino l'infezione in Italia con potenziale generazione di epidemie anche di rilevante impatto in comunità, si raccomanda che l'offerta della vaccinazione sia attiva e gratuita a tutti i bambini fino a 14 anni viaggiatori internazionali in aree ad elevata endemia per HAV.

• Vaccinazione contro *Herpes Zoster*

In Europa è stata concessa dal 2006 l'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino vivo attenuato contenente VZV, ceppo Oka/Merck, ad elevato contenuto antigenico (non meno di 19.400 PFU unità formanti placca; circa 14 volte il contenuto antigenico del vaccino varicella pediatrico prodotto con lo stesso ceppo). Il vaccino anti-herpes zoster agisce diversamente da altri vaccini comunemente usati in quanto non previene la infezione o le conseguenze della stessa da parte di un patogeno che proviene dall'esterno ma contrasta la riattivazione e replicazione virale di un patogeno, il VZV, già presente e latente all'interno dei gangli nervosi delle radici sensitive del midollo spinale⁸³. Il vaccino, efficace, ben tollerato e sicuro è indicato, in una singola dose, per la prevenzione dell'*Herpes Zoster* e della nevralgia post-erpetica (PHN) associata all'herpes zoster nei soggetti di età pari o superiore ai 50 anni. Non ha alcuna valenza terapeutica.

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.

83 Frazer IH, Levin MJ. Paradigm shifting vaccines: prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer. *Current Opinion in Virology* 2011, 1:268-279.

b. Il calendario vaccinale per tutte le età della vita

Per calendario delle vaccinazioni si intende la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni. Il calendario costituisce un'utile guida per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali, i pediatri e i medici di medicina generale, gli specialisti medici e anche per i genitori, ma rappresenta, soprattutto, lo strumento per rendere operative le strategie vaccinali (Tabella 12). Le vaccinazioni comprese nel calendario vaccinale sono gratuite e proposte attivamente alla popolazione target.

L'offerta vaccinale classicamente si compone di vaccinazioni ritenute per legge obbligatorie e vaccinazioni definite raccomandate:

- vaccinazioni obbligatorie nell'infanzia (vaccinazioni che nel corso del tempo sono state rese obbligatorie per legge: antidifterica, antipoliomielitica, antitetanica, antiepatite virale B)
- vaccinazioni fortemente raccomandate nell'infanzia (contro pertosse, infezioni da *Haemophilus influenzae* b-Hib, morbillo-parotite-rosolia, meningococco, pneumococco, varicella, etc.);

Oggi tale distinzione non ha più alcuna connotazione di differente importanza, restando solo un dato "storico", anche perché di fatto l'obbligo non viene eseguito in modo coercitivo, come avveniva un tempo mediante sospensione della potestà genitoriale e immunizzazione coatta.

Oggi sempre più è opportuno sottolineare come le vaccinazioni siano un diritto di ciascun bambino ad essere protetto dalle malattie prevenibili mediante vaccino





Per quanto riguarda la popolazione adulta, alcune vaccinazioni sono obbligatorie per determinate categorie di persone e di lavoratori: la vaccinazione antitetanica è obbligatoria, oltre che per tutti gli sportivi affiliati al CONI, per i lavoratori agricoli, i metalmeccanici, gli operatori ecologici, gli stradini, i minatori, gli sterratori etc. Le vaccinazioni antimeningococcica, antitifica, anti-difto-tetanica, antimorbillo-parotite-rosolia sono obbligatorie per tutte le reclute all'atto dell'arruolamento militare. La vaccinazione antitubercolare è obbligatoria soltanto per il personale sanitario, gli studenti in medicina, gli allievi infermieri e chiunque, a qualunque titolo, con test tubercolinico negativo, operi in ambienti sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi multi-farmaco-resistenti, oppure che operi in ambienti ad alto rischio e non possa essere sottoposto a terapia preventiva, perché presenta controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

Questa distinzione non esprime una valutazione di efficacia o sicurezza in quanto sono ugualmente efficaci e sicure sia le vaccinazioni obbligatorie che quelle raccomandate. Infatti, le stesse vaccinazioni non sono ugualmente obbligatorie o raccomandate in tutte le nazioni: ad esempio, la vaccinazione anti epatite B non è obbligatoria in Francia, dove invece è obbligatoria la vaccinazione antitubercolare che in Italia è indicata solo in alcune categorie di persone. Le raccomandazioni di un paese o organismo tecnico presuppongono quindi una valutazione dell'impatto della vaccinazione sulla popolazione in termini di Sanità Pubblica e non solo del vaccino sul singolo soggetto, al di fuori delle raccomandazioni nazionali un vaccino può essere usato in base alle indicazioni derivanti dall'insieme dei dati contenuti nella Scheda Tecnica del Prodotto e nel file autorizzativo depositato presso le Autorità Regolatorie ai fini dell'immissione in commercio: i dati disponibili derivanti da studi clinici permettono cioè di usare conformemente il vaccino in specifiche situazioni e non sempre e necessariamente coincidono con le raccomandazioni nazionali o delle società scientifiche.

Il Calendario delle Vaccinazioni comprende tutte le vaccinazioni utili per la prevenzione delle malattie infettive in tutte le fasce di età della vita, dall'infanzia all'età adulta e anziana.

Tab. 12 - Il calendario vaccinale 2016 per tutte le età della vita

Vaccino	Ogg - 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**	dTPa/IPV	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 + V	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*^		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		Opzioni di cosomministrazione nella stessa seduta o somministrazione in sedute separate
	Somministrare in seduta separata		Vaccini per categorie a rischio

IPV = Vaccino antipolio inattivato
 Ep B = Vaccino contro il virus dell'epatite B
 Hib = Vaccino contro le infezioni invasive da *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
 PPV23 = Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente
 MenC = Vaccino contro il meningococco C coniugato
 MenB = Vaccino contro il meningococco B
 HPV = Vaccino contro i papillomavirus
 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 3ª 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 + Pnemo 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

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, attivando un sistema attivo degli eventi avversi

** 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 di età. E' possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e 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. L'offerta di una dose di PCV è fortemente raccomandata a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7. Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio sono raccomandate due dosi.

§) 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 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) nelle età successive.

°°) Vaccinare con il vaccino stagionale, i soggetti a rischio previsti dalla Circolare Ministeriale.

#) Somministrazione raccomandata per età ad una coorte di soggetti ≥ 65 anni e per rischio.

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

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

Gli obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 sono:

1. Mantenere lo stato *polio-free*
2. Raggiungere lo stato *morbillo-free* e *rosolia-free*
3. Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni nelle fasce d'età e popolazioni a rischio indicate, anche attraverso forme di revisione e di miglioramento dell'efficienza dell'approvvigionamento e della logistica del sistema vaccinale aventi come obiettivo il raggiungimento e il mantenimento delle coperture descritte più oltre
4. Aumentare l'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale, anche attraverso la conduzione di campagne di vaccinazione per il consolidamento della copertura vaccinale
5. Contrastare le disuguaglianze, promuovendo interventi vaccinali nei gruppi di popolazioni marginalizzati o particolarmente vulnerabili
6. Completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali, interoperabili a livello regionale e nazionale, tra di loro e con altre basi di dati (malattie infettive, eventi avversi, residente/assistiti)
7. Migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili con vaccinazione
8. Promuovere, nella popolazione generale e nei professionisti sanitari, una cultura delle vaccinazioni coerente con i principi guida del presente Piano, descritti come "10 punti per il futuro delle vaccinazioni in Italia"
9. Sostenere, a tutti i livelli, il senso di responsabilità degli operatori sanitari, dipendenti e convenzionati con il SSN, e la piena adesione alle finalità di tutela della salute collettiva, che si realizzano attraverso i programmi vaccinali, prevedendo adeguati interventi sanzionatori qualora sia identificato un comportamento di inadempienza
10. Attivare un percorso di revisione e standardizzazione dei criteri per l'individuazione del nesso di causalità ai fini del riconoscimento dell'indennizzo, ai sensi della legge 210/1992, per i danneggiati da vaccinazione, coinvolgendo le altre istituzioni competenti (Ministero della Difesa)
11. Favorire, attraverso una collaborazione tra le Istituzioni Nazionali e le Società Scientifiche, la ricerca e l'informazione scientifica indipendente sui vaccini.

Il piano non fa riferimento a specifiche caratteristiche di ciascun vaccino in considerazione dell'evoluzione scientifica e tecnologica del settore; viceversa raccomanda il raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi.

Di seguito sono riportate le nuove vaccinazioni, di cui all'allegato B dell'intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 7 settembre 2016 sullo "Schema di decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)" (Rep. Atti n. 157/CSR).

Tab. 13 - Obiettivi di copertura vaccinale per anno

Fascia di età	Vaccinazioni	Obiettivo di copertura vaccinale		
		2017	2018	2019
I anno di vita	Meningo B	≥60%	≥75%	≥95%
	Rotavirus	≥60%	≥75%	≥95%
II anno di vita	Varicella (1 ^a dose)	≥60%	≥75%	≥95%
5-6 anni di età	Varicella (2 ^a dose)	≥60%	≥75%	≥95%
Adolescenti	HPV nei maschi 11enni	≥60%	≥75%	≥95%
	IPV	≥60%	≥75%	≥90%
	meningo tetravalente ACWY135	≥60%	≥75%	≥95%
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%
	Zoster	20%	35%	50%

- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per le vaccinazioni anti DTPa, Poliomielite, Epatite B, Hib nei nuovi nati, e per le vaccinazioni anti DTPa e Poliomielite a 5-6 anni;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥90% per la vaccinazione anti dTpa negli adolescenti (5^o dose), (range 11-18 anni);
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥90% per le vaccinazioni anti Poliomielite in una coorte di adolescenti (5^o dose) (range 11-18 anni), con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per 1 dose di MPR entro i 2 anni di età;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per la 2^a dose di MPR nei bambini di 5-6 anni di età e negli adolescenti suscettibili (11-18 anni);
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per la vaccinazione antipneumococcica nei nuovi nati;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per la vaccinazione antimeningococcica C entro i 2 anni di età;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per la vaccinazione antimeningococcica B nei nuovi nati, con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per la vaccinazione antimeningococcica tetravalente ACYW135 in una coorte di adolescenti (range 11-18 anni), con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per 1 dose di vaccinazione antivaricella entro i 2 anni di età, con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per la 2^a dose di vaccinazione antivaricella nei bambini di 5-6 anni di età, con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali ≥95% per le vaccinazioni anti rotavirus nei nuovi nati, con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Raggiungimento, nelle ragazze nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV ≥95%
- Raggiungimento, nei ragazzi nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV ≥95%, con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Riduzione a meno del 5% della percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia;
- Raggiungimento di coperture per la vaccinazione antinfluenzale del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95%, come obiettivo ottimale, negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio inclusi tra i LEA;
- Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione antipneumococcica del 75%, con la gradualità indicata nella tabella 13;
- Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione anti HZ del 50%, con la gradualità indicata nella tabella 13.

c. La vaccinazione degli operatori sanitari

Gli operatori sanitari, a causa del loro contatto con i pazienti e con materiale potenzialmente infetto, sono anche a rischio di esposizione a malattie infettive prevenibili con la vaccinazione. Un adeguato intervento di immunizzazione nel personale sanitario è fondamentale per la prevenzione e il controllo delle infezioni. Programmi di vaccinazione possono, infatti, ridurre in modo sostanziale il numero degli operatori suscettibili e i conseguenti rischi sia di acquisire pericolose infezioni occupazionali, sia di trasmettere patogeni prevenibili con la vaccinazione ai pazienti o ad altri operatori.

La base razionale delle vaccinazioni negli operatori sanitari tiene conto dei seguenti elementi:

1. I lavoratori addetti alle attività per le quali la valutazione dei rischi ha evidenziato un rischio per la salute sono sottoposti alla sorveglianza sanitaria
2. Il datore di lavoro, su conforme parere del medico competente, adotta misure protettive particolari per quei lavoratori per i quali, anche per motivi sanitari individuali, si richiedono misure speciali di protezione, fra le quali la messa a disposizione di vaccini efficaci per quei lavoratori che non sono già immuni all'agente biologico presente nella lavorazione, da somministrare a cura del medico competente

Il medico competente dell'azienda dalla quale l'operatore sanitario è dipendente è, pertanto, responsabile dell'identificazione e dell'esecuzione delle vaccinazioni che devono essere effettuate al personale sanitario. In altri casi (come per la vaccinazione antinfluenzale) l'immunizzazione riveste un ruolo, non soltanto di protezione del singolo operatore, ma soprattutto di garanzia nei confronti dei pazienti, ai quali l'operatore potrebbe trasmettere l'infezione determinando gravi danni e persino casi mortali. Partendo da queste considerazioni, a tutti gli operatori sanitari e studenti dei corsi di laurea e di diploma dell'area sanitaria sono fortemente raccomandate le seguenti vaccinazioni.

• **Vaccinazione anti-epatite B**

L'epatite B rappresenta l'infezione per cui il rischio professionale per l'operatore sanitario è massimo, ed è quindi indispensabile che la vaccinazione sia effettuata a tutti, possibilmente prima di iniziare le attività a rischio. Sono somministrate 3 dosi di vaccino ai tempi 0, 1 e 6-12 mesi. Qualora si sia immediatamente esposti al rischio di infezione, è possibile 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. Si ricorda inoltre la necessità di verificare l'avvenuta sierconversione (presenza di anticorpi anti-HBs) un mese dopo l'esecuzione dell'ultima dose per avere certezza dell'instaurazione della memoria immunologica. Agli studenti dei corsi dell'area sanitaria e agli operatori sanitari nati dal 1980 in poi, che si presume siano stati sottoposti a vaccinazione anti-epatite B al dodicesimo anno di età, si raccomanda l'esecuzione del test per verificare il livello di anti-HBs prima di iniziare le attività a rischio. Un risultato positivo testimonia la presenza della memoria immunologica e non necessita di ulteriori interventi. Al contrario, ai soggetti che risultano negativi al test si raccomanda l'effettuazione di una sola dose di vaccino e un nuovo controllo anticorpale a distanza di un mese. La positività di anti-HBs indica la presenza di memoria immunologica, la sua persistente negatività indica la necessità di completare il ciclo vaccinale con ulteriori due dosi, seguite da un nuovo controllo sierologico a distanza di un mese. Ai soggetti non rispondenti ad un ciclo vaccinale, è possibile somministrare fino a 3 ulteriori dosi (ai tempi 0, 1, 6 mesi) per tentare di conferire protezione all'operatore. Recentemente è stato proposto un nuovo schema vaccinale per i non rispondenti, che prevede la somministrazione di 2 dosi simultaneamente nei due muscoli deltoidi, seguita da analoga somministrazione dopo 2 mesi, e controllo sierologico per verificare l'eventuale siero-conversione (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) a distanza di ulteriori due mesi.

- **Vaccinazione anti-influenzale**

Gli operatori sanitari, a causa del loro contatto con i pazienti e con materiale potenzialmente infetto, sono a elevato rischio di esposizione e di trasmissione di malattie prevenibili attraverso la vaccinazione⁸⁴. La promozione e l'attuazione di adeguati interventi di immunizzazione del personale sanitario sono fondamentali per la prevenzione ed il controllo della diffusione di queste malattie in ambito sanitario. Programmi vaccinali strutturati possono, infatti, ridurre in modo sostanziale il numero degli operatori suscettibili e, di conseguenza, il loro rischio sia di acquisire pericolose infezioni occupazionali, sia di trasmettere patogeni prevenibili con la vaccinazione ai pazienti o a colleghi e familiari. Nonostante già nel 2000 sia stata emanata una direttiva europea (2000/54/CE) per la protezione dei lavoratori, recepita da tutti gli stati membri, gli operatori sanitari non sembrano rispettare le linee guida e le raccomandazioni esistenti a livello internazionale e nazionale per le vaccinazioni e non si registra nessun aumento rilevante della copertura vaccinale in questa categoria target. La vaccinazione antinfluenzale degli operatori sanitari ha il duplice scopo di proteggere i pazienti con cui l'operatore può venire a contatto e quindi, per la salvaguardia della salute del singolo e per evitare l'interruzione di servizi essenziali di assistenza in caso di epidemia influenzale, è necessario che ogni azienda sanitaria promuova attivamente tutte le iniziative ritenute idonee ad incrementare l'adesione alla vaccinazione da parte dei propri operatori e degli studenti dei corsi di area sanitaria durante l'annuale campagna vaccinale che si svolge nella stagione autunnale.

Il report ECDC, utilizzato come base di discussione scientifica dalla Commissione Europea, individua chiaramente le principali "ragioni per non essere vaccinati", a seconda delle diverse categorie di candidati alla immunizzazione. Molti degli ostacoli specifici segnalati dai Paesi sono: bassa percezione del rischio; timore di possibili effetti collaterali da vaccinazione, tra cui la possibilità di contrarre l'influenza, la percezione di una efficacia vaccinale non ottimale, problemi legati al costo, disponibilità e convenienza, informazioni non accurate o ingannevoli da parte dei media e mancanza di informazioni precise circa l'influenza e la vaccinazione. L'ECDC segnala anche una serie di altri fattori tra i quali: difficoltà dei processi di rimborso della vaccinazione, limitati incentivi per i medici di medicina generale, incentivi fiscali limitati per le aziende al fine di vaccinare i dipendenti, scetticismo e/o bassa consapevolezza tra gli operatori sanitari. Per quanto riguarda specificamente gli operatori sanitari si segnalano le seguenti barriere: bassa percezione del rischio, preoccupazioni circa l'efficacia e la sicurezza del vaccino, limitata conoscenza del "peso" della malattia, tendenza a sottovalutare l'importanza della vaccinazione. Il gruppo di lavoro della Commissione europea fornisce indicazioni sulle possibili linee strategiche utili per raggiungere gli obiettivi previsti dal Consiglio dell'UE.

- Rafforzare l'impegno politico e tecnico per identificare e affrontare le barriere e i driver relativi alla vaccinazione influenzale stagionale in considerazione degli obiettivi della raccomandazione del Consiglio sulla vaccinazione antinfluenzale stagionale
- Rafforzare gli sforzi nella raccolta e monitoraggio dei dati di copertura vaccinale per tutti i gruppi di rischio target
- Aumentare l'impegno con gli operatori sanitari favorendo l'istruzione, la formazione e l'informazione, concentrandosi specialmente sul rafforzamento del ruolo degli operatori sanitari nel sostenere la vaccinazione
- Sviluppare dati relativi all'impatto socioeconomico della vaccinazione antinfluenzale
- Identificare e testare alternative ai tradizionali strumenti di informazione, con l'obiettivo di informare i gruppi a rischio e le loro famiglie per quanto riguarda i rischi associati e la prevenzione dell'influenza

84 HProImmune. La promozione della vaccinazione negli operatori sanitari. www.hproimmune.eu. <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/HProimmune2014.asp>

- **Vaccinazione anti-morbillo, parotite, rosolia (MPR)**

L'età di incidenza di queste infezioni è progressivamente aumentata negli ultimi anni, tanto che sono sempre più frequenti le descrizioni di epidemie nosocomiali da tali agenti infettivi. La vaccinazione con MPR degli operatori sanitari suscettibili è indispensabile, sia per evitare danni all'operatore stesso (da ricordare la pericolosità del morbillo nell'adulto e della rosolia per le donne in età fertile), sia per evitare la possibile trasmissione di agenti infettivi ai pazienti e di sostenere pertanto epidemie nosocomiali. Si rammenta che la vaccinazione deve essere somministrata in due dosi distanziate di almeno 4 settimane, e che, per tutte queste malattie, il ricordo di aver avuto la malattia non può essere considerato sempre affidabile. In particolare, per la rosolia è necessario avere documentazione sierologica di immunità. La vaccinazione può essere effettuata anche in caso di suscettibilità ad una soltanto delle 3 malattie prevenute dal vaccino MPR.

- **Vaccinazione anti-varicella**

La presenza di fasce di suscettibilità alla varicella tra gli adulti (età nella quale l'infezione può assumere caratteri di maggiore gravità) e la descrizione dell'insorgenza di diverse epidemie nosocomiali rende necessario proporre attivamente questa vaccinazione a tutti gli operatori sanitari suscettibili (in questo caso ci si può affidare al ricordo di aver già avuto la malattia in passato). La vaccinazione va effettuata in due dosi distanziate di almeno 4 settimane.

- **Vaccinazione anti-tubercolare (BCG)**

Le indicazioni di uso di questa vaccinazione sono limitate ai soli operatori sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi di bacilli tubercolari multi-farmaco-resistenti, oppure che operino in ambienti ad alto rischio e non possano, in caso di cuticonversione, essere sottoposti a terapia preventiva, perché presentano controindicazioni cliniche all'uso di farmaci specifici.

- **Vaccinazione anti-pertosse**

Per la protezione del neonato è consigliabile per gli operatori dei reparti ostetrici e del nido un richiamo con dTap, così come lo è per tutte le altre figure che accudiscono il neonato. Mentre il richiamo decennale con vaccino dTap è codificato in numerosi calendari vaccinali per la popolazione generale, per gli operatori sanitari a contatto con il neonato sembra auspicabile prevedere richiami a cadenza più breve (5 anni), in considerazione dei dati recenti sulla durata della protezione dopo vaccinazione contro la pertosse con vaccini acellulari, che indicano come alcuni soggetti possano essere tornati allo stato di suscettibilità dopo alcuni anni.



**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**



**SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**