

# **Basi epidemiologiche, obiettivi e strategie delle vaccinazioni**

---

# **Ecologia dell'interazione ospite-patogeno**

---

- **Ogni specie vivente tende a creare e ad allargare sempre più una propria 'nicchia ecologica' nella quale potersi riprodurre, ovvero perpetuare il proprio patrimonio genetico**
- **L'interazione ospite-patogeno può essere considerata dal punto di vista ecologico come una relazione predatore (microorganismo) -preda (animale/uomo)**
- **Nell'ambiente naturale, il predatore regola l'abbondanza numerica e la distribuzione geografica della preda**
- **Sia il predatore che la preda possiedono "armi" al servizio della propria sopravvivenza**

# Le “armi” dei microrganismi

- Rapido tempo di riproduzione
  - Scambio genico / Mutazione dell' assetto antigenico
  - Imitazione molecolare (“molecular mimicry”)
  - Infezione latente / Integrazione nel genoma dell' ospite
- 

## Le “armi” dell'uomo

- Resistenza di specie
- Difese aspecifiche (es. fagocitosi)
- Sistema immunitario

# **Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti**

---

- 1. Densità della popolazione ospite**
- 2. Tasso di riproduzione di base del microparassita ( $R_0$ )**
- 3. Tasso di riproduzione effettivo ( $R$ )**
- 4. Principio di azione di massa**
- 5. Immunità di gregge**
- 6. Virulenza del patogeno**

# Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti

---

## Densità della popolazione ospite

**Esiste una soglia nel numero di ospiti suscettibili presenti in un ambito geografico (isola, città, ecc.) al di sotto della quale il microorganismo non può mantenersi in una popolazione.**

# Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti

---

## Tasso di riproduzione di base del microparassita ( $R_0$ )

numero medio di casi secondari prodotti da un' infezione primaria in una popolazione interamente suscettibile  
(valore teorico)

## Tasso di riproduzione effettivo ( $R$ )

dipende dalla frazione ( $x$ ) di popolazione suscettibile all' infezione:  $R = R_0 x$

# **Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti**

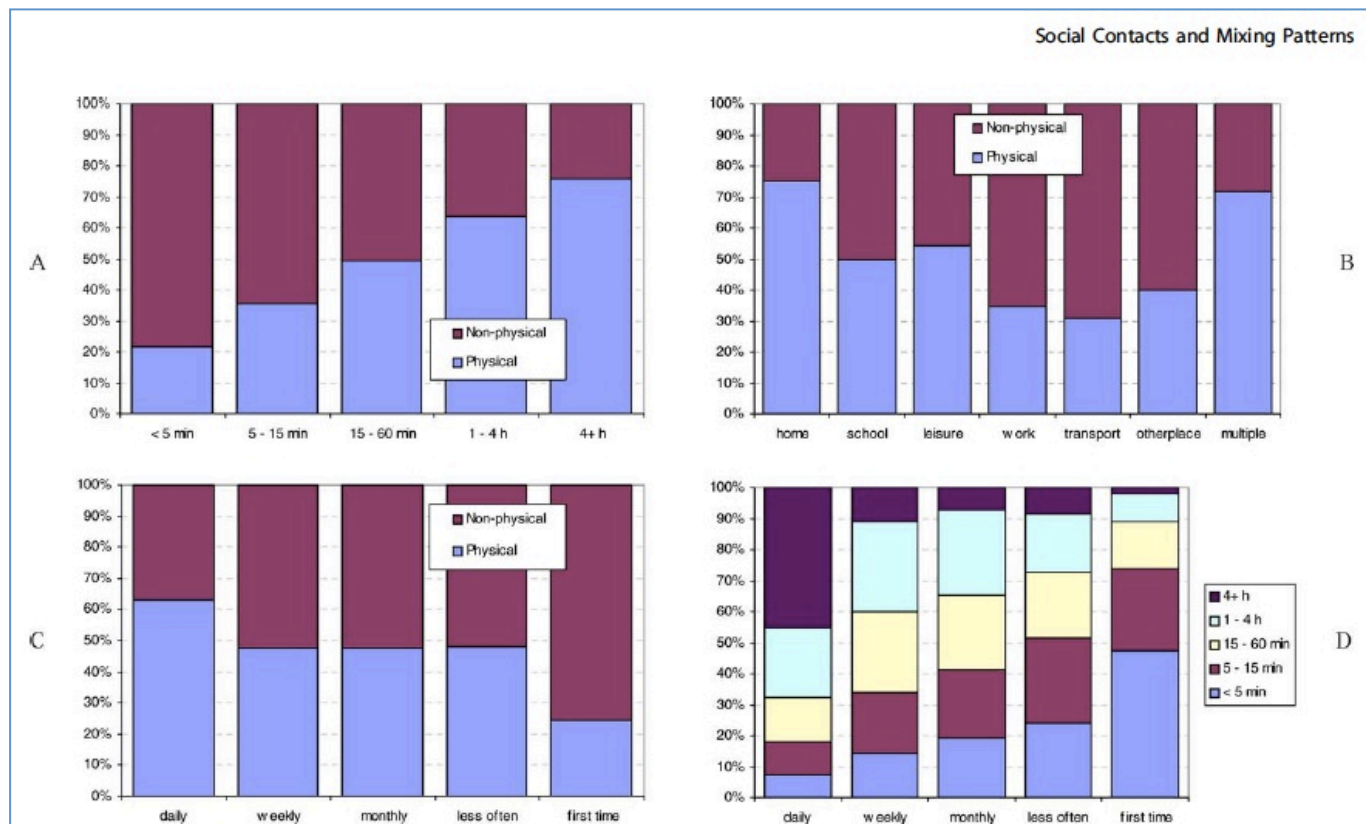
---

## **Principio di azione di massa**

**Il corso di un' epidemia dipende dalla quota di contatti tra suscettibili ed infetti**

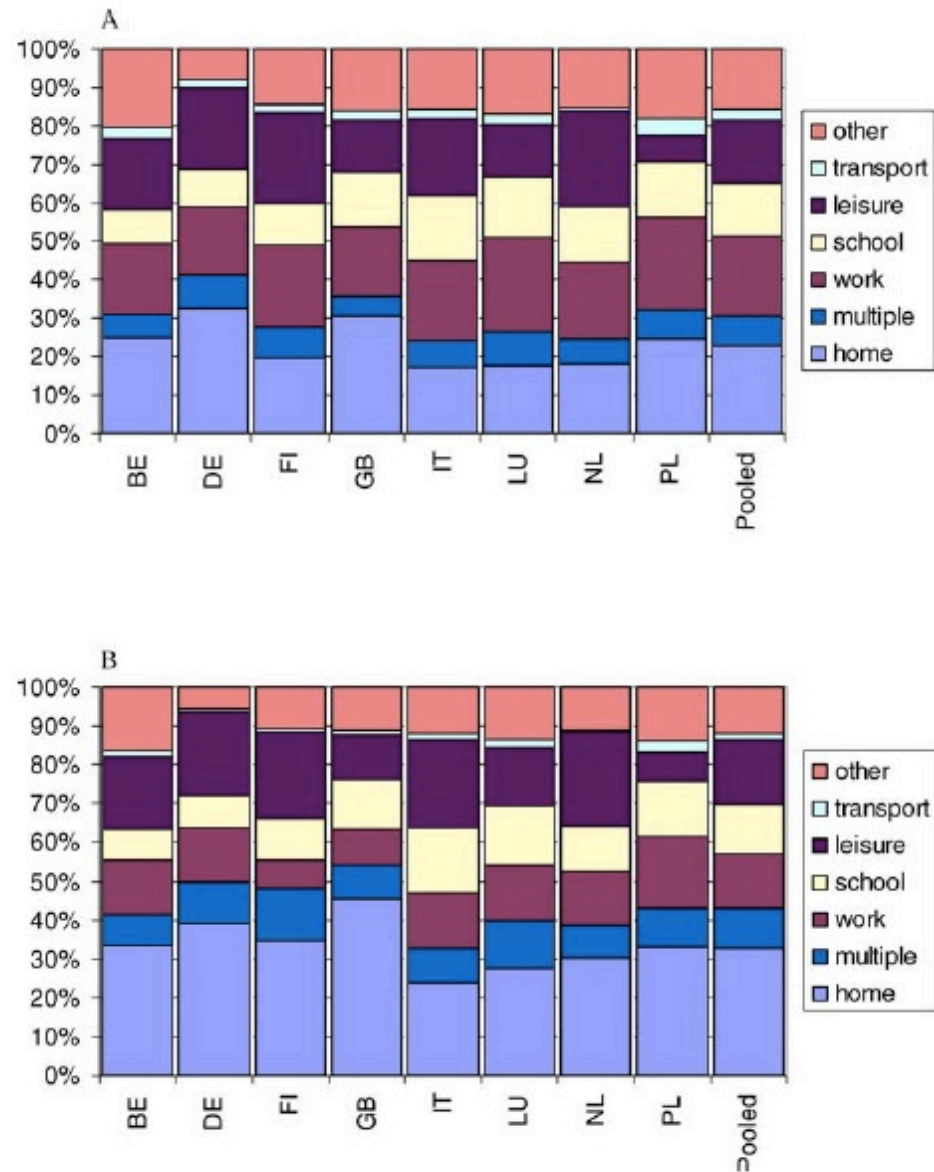
# Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases

Joël Mossong<sup>1,2\*</sup>, Niel Hens<sup>3</sup>, Mark Jit<sup>4</sup>, Philippe Beutels<sup>5</sup>, Kari Auranen<sup>6</sup>, Rafael Mikolajczyk<sup>7</sup>, Marco Massari<sup>8</sup>, Stefania Salmaso<sup>8</sup>, Gianpaolo Scalia Tomba<sup>9</sup>, Jacco Wallinga<sup>10</sup>, Janneke Heijne<sup>10</sup>, Malgorzata Sadkowska-Todys<sup>11</sup>, Magdalena Rosinska<sup>11</sup>, W. John Edmunds<sup>4</sup>



**Figure 1.** The Mean Proportion of Contacts That Involved Physical Contact, by Duration, Frequency, and Location of Contact in All Countries. Graphs show data by (A) duration, (B) location, and (C) frequency of contact; the correlation between duration and frequency of contact is shown in (D). All correlations are highly significant ( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$ -test). The figures are based on pooled contact data from all eight countries and weighted according to sampling weights as explained in the Methods (based on household size and age). doi:10.1371/journal.pmed.0050074.g001

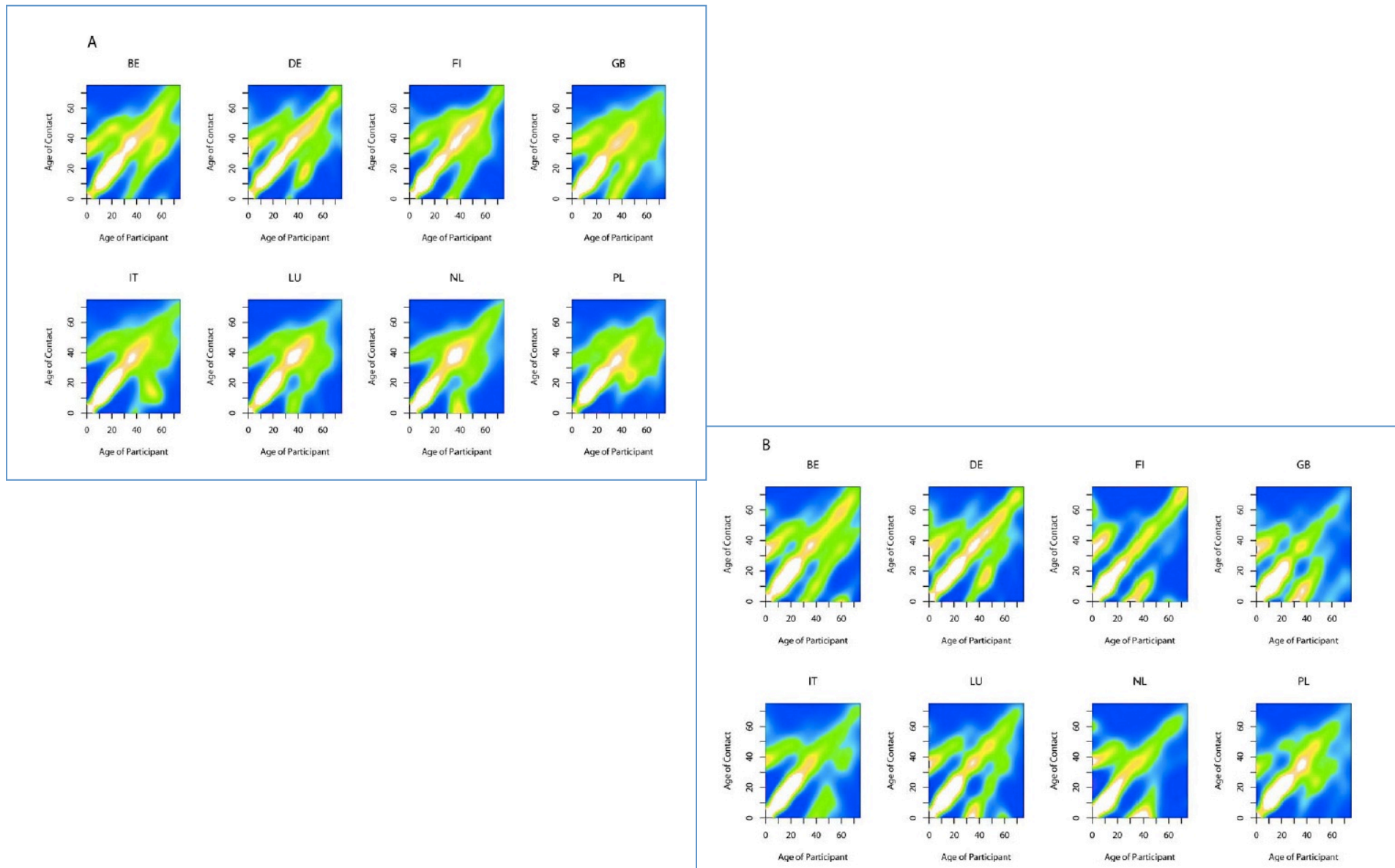




**Figure 2.** The Distribution by Location and by Country of (A) All Reported Contacts and (B) Physical Contacts Only

Sampling weights were used for each country. “Other” refers to contacts made at locations other than home, work, school, travel, or leisure. “Multiple” refers to the fact that the person was contacted during the day in multiple locations, not just a single location.

doi:10.1371/journal.pmed.0050074.g002



**Figure 3.** Smoothed Contact Matrices for Each Country Based on (A) All Reported Contacts and (B) Physical Contacts Weighted by Sampling Weights. White indicates high contact rates, green intermediate contact rates, and blue low contact rates, relative to the country-specific contact intensity. Fitting is based on a tensor-product spline to contact matrix data using a negative binomial distribution to account for overdispersion.  
 doi:10.1371/journal.pmed.0050074.g003

# **Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti**

---

## **Immunità di gregge**

**Resistenza di un gruppo all'attacco di un'infezione verso la quale una grande proporzione dei membri del gruppo è immune.**

**Ciò rende infrequente la probabilità di contatto tra infetto e suscettibile.**





## Community Immunity ("Herd" Immunity)



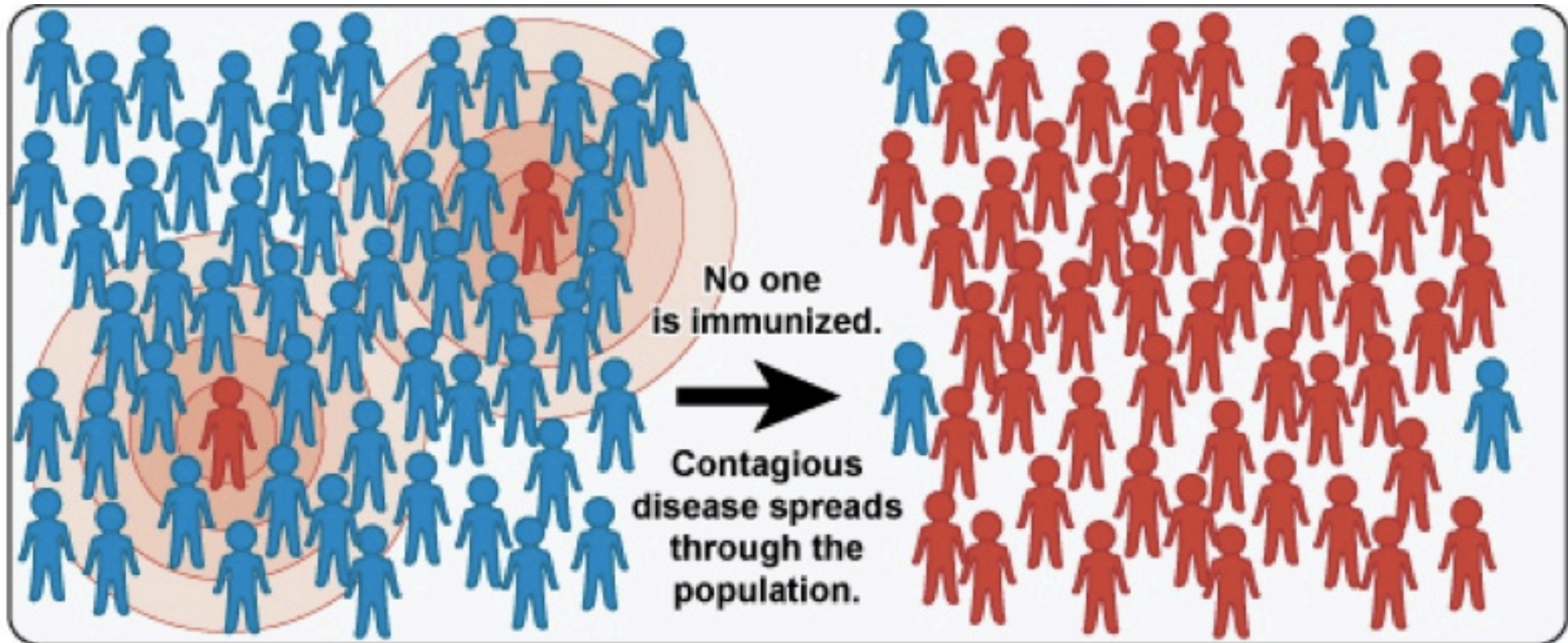
= not immunized but still healthy




= immunized and healthy




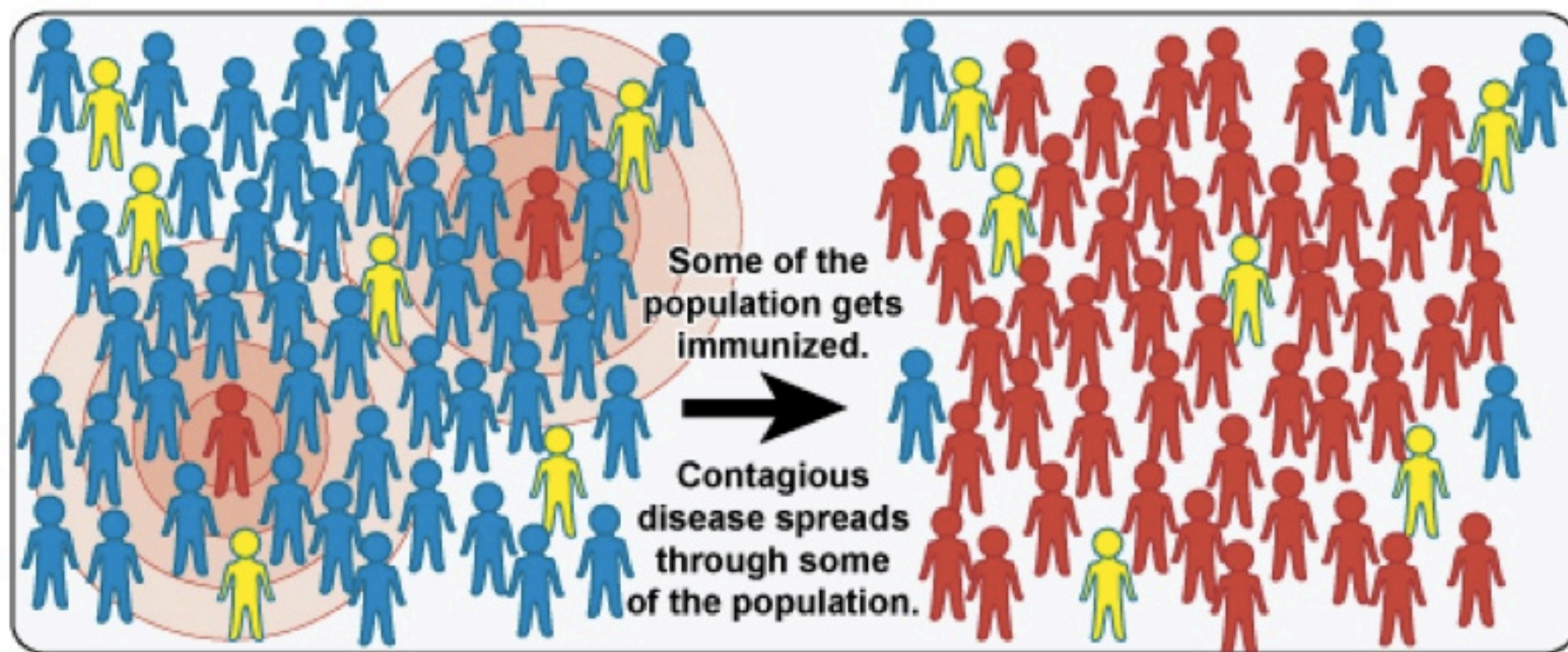
= not immunized, sick, and contagious




 = not immunized but still healthy


 = immunized and healthy


 = not immunized, sick, and contagious

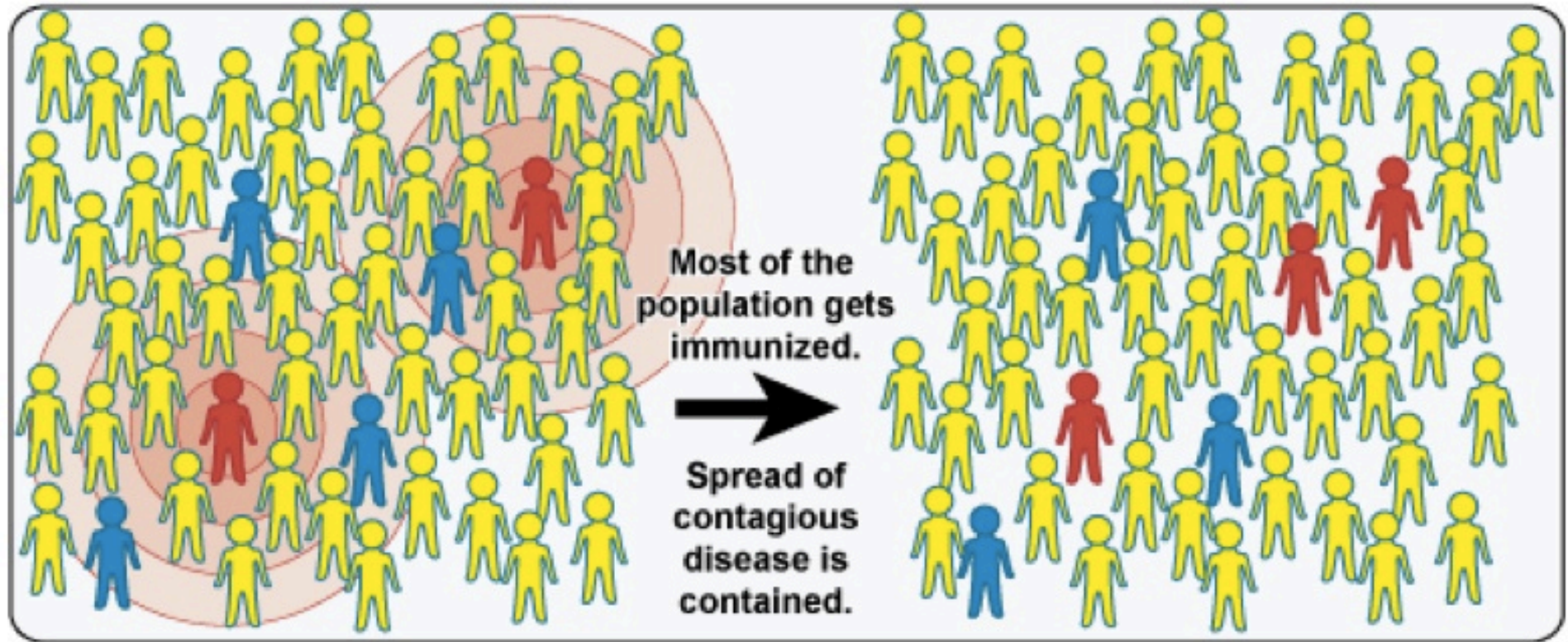




 = not immunized but still healthy

 = immunized and healthy

 = not immunized, sick, and contagious



# Interazione ospite-patogeno: i fattori più importanti

---

## Virulenza del patogeno

**Alcuni ritengono che microrganismi ben adattati al proprio ospite non lo danneggino troppo. Questo non sempre è vero.**

**La trasmissibilità e la durata dell'infettività possono essere correlate alla virulenza.**

**In molte situazioni si crea un equilibrio tra la necessità per il microrganismo di non ridurre troppo velocemente il numero di potenziali ospiti e di mantenere un livello di trasmissibilità elevato (es. virus del mixoma nei conigli australiani).**

**La co-evoluzione di parassiti e ospiti può seguire diverse strade, in funzione della relazione tra virulenza e trasmissibilità del parassita e del costo per l'ospite di sviluppare la resistenza al patogeno.**

# Fattori ambientali nella genesi delle infezioni

---

- **Ambiente Biologico** (agenti, serbatoi, vettori, etc.)
- **Ambiente Sociale** (abitudini di vita, leggi, fattori socio-economici, ecc.)
- **Ambiente Fisico** (temperatura, umidità, luce, aria, acqua, suolo, ecc.)



# L' emergenza delle malattie infettive può essere considerata come un processo a due stadi

---

- **introduzione dell' agente in una nuova popolazione ospite**, sia che il patogeno derivi dall' ambiente (altra specie), sia che esso rappresenti una variante di un microrganismo già capace di infettare l' uomo
- **instaurazione ed ulteriore disseminazione nella nuova popolazione ospite**

# Fattori fondamentali responsabili dell'emergenza e riemergenza di infezioni

---

- **Modificazioni ecologiche** (Schistosomiasi; S. polmonare da Hantavirus)
- **Cambi demografici e comportamentali** (HIV)
- **Viaggi e commerci internazionali** (Airport malaria; Colera O139)
- **Tecnologia e industria** (BSE; S. uremico-emolitica da E. coli)
- **Adattamento e modificazioni dei microrganismi** (Flu; Antibioticoresistenza)
- **Fallimento/riduzione delle misure di Sanità Pubblica** (TBC; Difterite)

# Modificazione degli equilibri naturali

---

**“Le malattie sono probabilmente uno degli specchi più fedeli e più difficilmente eliminabili del modo con cui l’uomo entra in rapporto con la natura (di cui è parte) attraverso il lavoro, la tecnica e la cultura” (G. Berlinguer, 1973)**

**L’uomo è in grado di modificare in senso positivo o negativo l’equilibrio ospite-parassita attraverso le proprie attività e l’applicazione di innovazioni tecnologiche**

**Uno dei più importanti strumenti frutto del tentativo di allargare la propria ‘nicchia ecologica’ è rappresentato dallo sviluppo di vaccini**

# Effetti della pressione selettiva indotta dalla vaccinazione sull'ecologia dei microrganismi

---

**Vantaggio per i genotipi / sierotipi non inclusi tra quelli contenuti nel vaccino.**

**Il caso della difterite:** effetto inatteso della vaccinazione (diretta solo contro i danni provocati dalla tossina) sulla ecologia dei *C. diphtheriae*.

Nei paesi con alta copertura vaccinale i *C. diphtheriae* tossinogenici sono stati soppiantati da ceppi non tossinogenici.

# Obiettivi e strategie delle vaccinazioni

---

## **I Vaccini:**

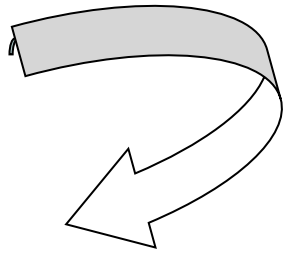
- **strumento di prevenzione ad elevata potenzialità**
- **garanzia di risultati di grande rilievo nei confronti delle malattie infettive**

# Programma vaccinale

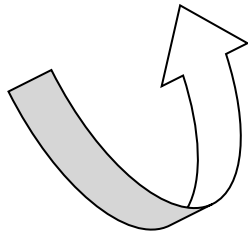
---

- **Definizione obiettivo**
- **Scelta della strategia**
- **Sistema di sorveglianza**

## Dimensione del problema



## Programma di vaccinazione



## Disponibilità di un vaccino efficace



**Lo sviluppo di un vaccino sicuro, efficace ed a basso costo è solo il primo passo verso il controllo di una malattia infettiva in seno alla collettività.**

**Successivamente occorre porsi degli obiettivi e pianificare una strategia di intervento tale da raggiungere una copertura vaccinale appropriata agli obiettivi stessi.**

**Questi ultimi possono essere: **eradicazione****

**eliminazione**

**contenimento**



## **ERADICAZIONE**

**Situazione in cui la malattia ed il suo agente causale sono stati completamente e definitivamente eliminati**

## **ELIMINAZIONE**

**Condizione di scomparsa della malattia a seguito della rilevante riduzione della circolazione dell'agente causale.**

## **CONTENIMENTO**

**Condizione in cui la malattia non costituisce più un pericolo di Sanità Pubblica**

# Elementi essenziali per stabilire la strategia vaccinale

---

- **Gravità della malattia**
- **Età tipica d'insorgenza**
- **Possibilità di trattamento**
- **Complicanze**
- **Immunità determinata dal superamento della malattia naturale**
- **Trasmissione e durata dell'immunità passiva**
- **Durata dell'immunità conferita dal vaccino**

- **Variabilità spontanea dell'agente patogeno**
- **Variabilità dell'agente patogeno sotto pressione immunologica**
- **Tipo di vaccino disponibile**
- **Efficacia del vaccino**
- **Effetti collaterali in rapporto anche all'età**

# Elementi essenziali per stabilire la strategia vaccinale

---

- **Epidemiologia**
  - **Clinica**
  - **Immunologia**
- **Efficacia e sicurezza vaccini disponibili**

# Possibilità di **ELIMINAZIONE/ERADICAZIONE**

---

- **Fattibilità scientifica**

- Ciclo di trasmissione dell' infezione esclusivamente interumano
- Disponibilità di un vaccino sicuro, efficace, a basso costo, di semplice uso
- Facilità di diagnosi della malattia

- **Fattibilità operativa**

- Livello elevato dei servizi di sanità pubblica
- Risorse economiche sufficienti

- **Fattori economici**

- Analisi costo-efficacia favorevole

- **Volontà politica/richiesta sociale**

- Malattia riconosciuta come importante per la Sanità Pubblica
- Fattibilità ed efficacia dell' intervento dimostrata
- Consenso sul razionale e l'appropriatezza dell' intervento

# Eradicazione/Eliminazione

---

- **E' possibile se**
  - L' uomo è l' unico sorgente/serbatoio
  - Esiste un vaccino sicuro
  - La malattia è facilmente diagnosticabile
  - La malattia non ha fasi latenti
  - L' immunità è permanente
- **E' resa fattibile da**
  - Disponibilità di risorse operative
  - Disponibilità di risorse economiche
- **E' resa accettabile da**
  - Percezione di rischio e priorità sanitaria
  - Consenso/compliance
  - Fattibilità dimostrata

## Malattie eradicabili

### Morbillo

Unico serbatoio l' uomo  
Assenza di portatori cronici  
Esistenza di un vaccino efficace

### Poliomielite

Unico serbatoio l' uomo  
Assenza di portatori cronici  
Esistenza di un vaccino efficace

## Malattie non eradicabili o difficilmente eradicabili

### Tetano

X Unico serbatoio l' uomo  
Assenza di portatori cronici  
Esistenza di un vaccino efficace

### Epatite B

Unico serbatoio l' uomo  
X Assenza di portatori cronici  
Esistenza di un vaccino efficace

# **Eradicazione/Eliminazione**

## **Definizione della strategia**

---

**1. Popolazione da immunizzare**

**2. Tasso di CV da raggiungere**

**Occorre acquisire una base conoscitiva della**  
**Epidemiologia naturale** dell'infezione:

- **Età media di acquisizione dell'infezione**
- **Durata dell'intervallo inter-epidemico**
- **Prevalenza per età dei portatori del microrganismo**
- **Tasso di natalità**
- **Sieroepidemiologia**

**EPIDEMIOLOGIA NATURALE**



**Modelli matematici**

**IMPATTO STRATEGIE**



**ANDAMENTO EPIDEMIOLOGICO**



**TASSO CRITICO DI COPERTURA**



# **Comprensione delle dinamiche delle infezioni: ruolo della modellizzazione matematica**

---

- **Un modello matematico di una malattia infettiva ha lo scopo è quello di spiegare i dati osservati e prevedere gli andamenti futuri**
- **Necessità di progredire da modelli semplici a modelli complessi, che incorporino fattori quali diversa frequenza scolastica nelle varie stagioni, distribuzione della popolazione, comportamenti sociali e sessuali, ecc.**

**“I modelli sono caricature astratte della realtà”**

**(R. May)**

**“I modelli sono sempre sbagliati; qualche volta sono utili”**

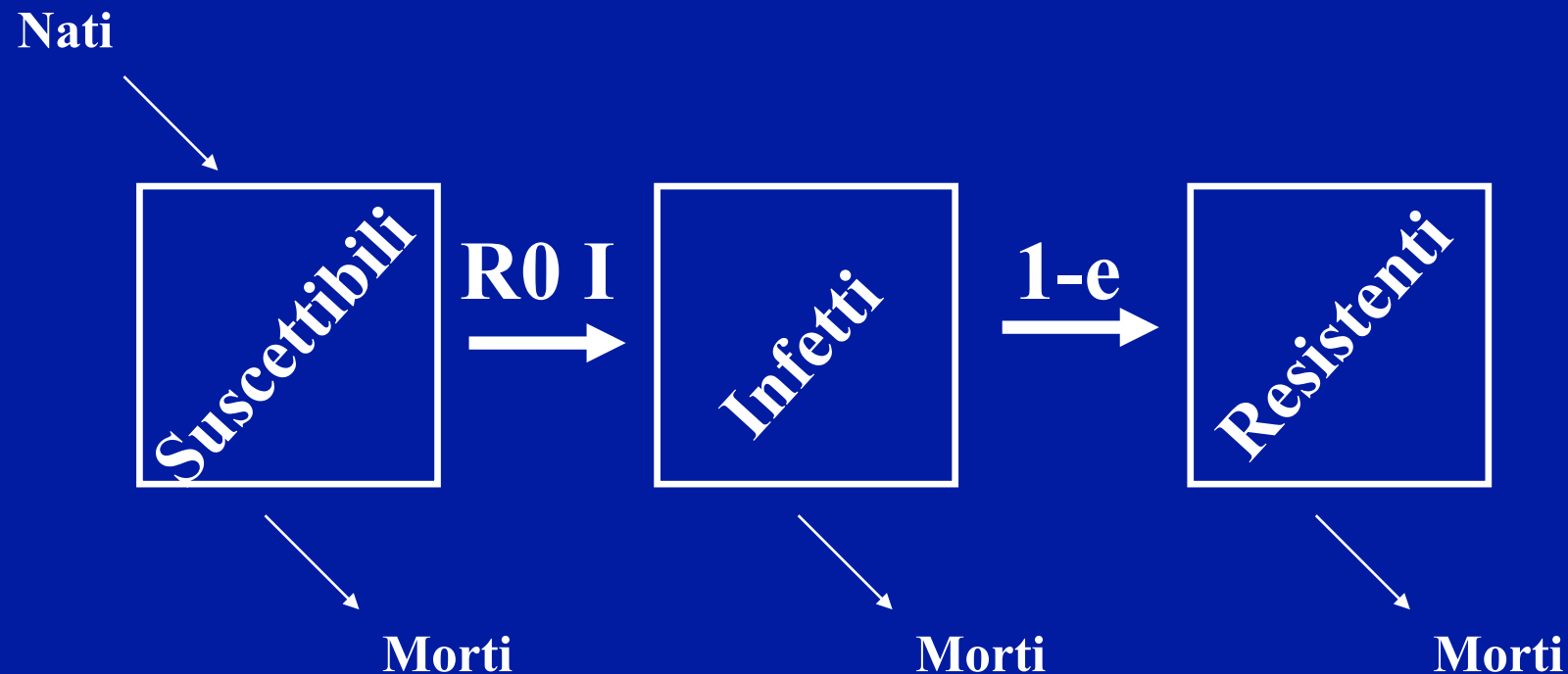
**(A. Einstein)**

# **Modelli matematici in epidemiologia: Il ruolo dell'immunità**

---

- **Immunità permanente**
- **Immunità temporanea**
- **Immunità parziale**
  - **Incapacità di mantenere una permanente immunità specifica**
  - **Capacità del microrganismo di mutare e sfuggire alla pressione immunitaria**

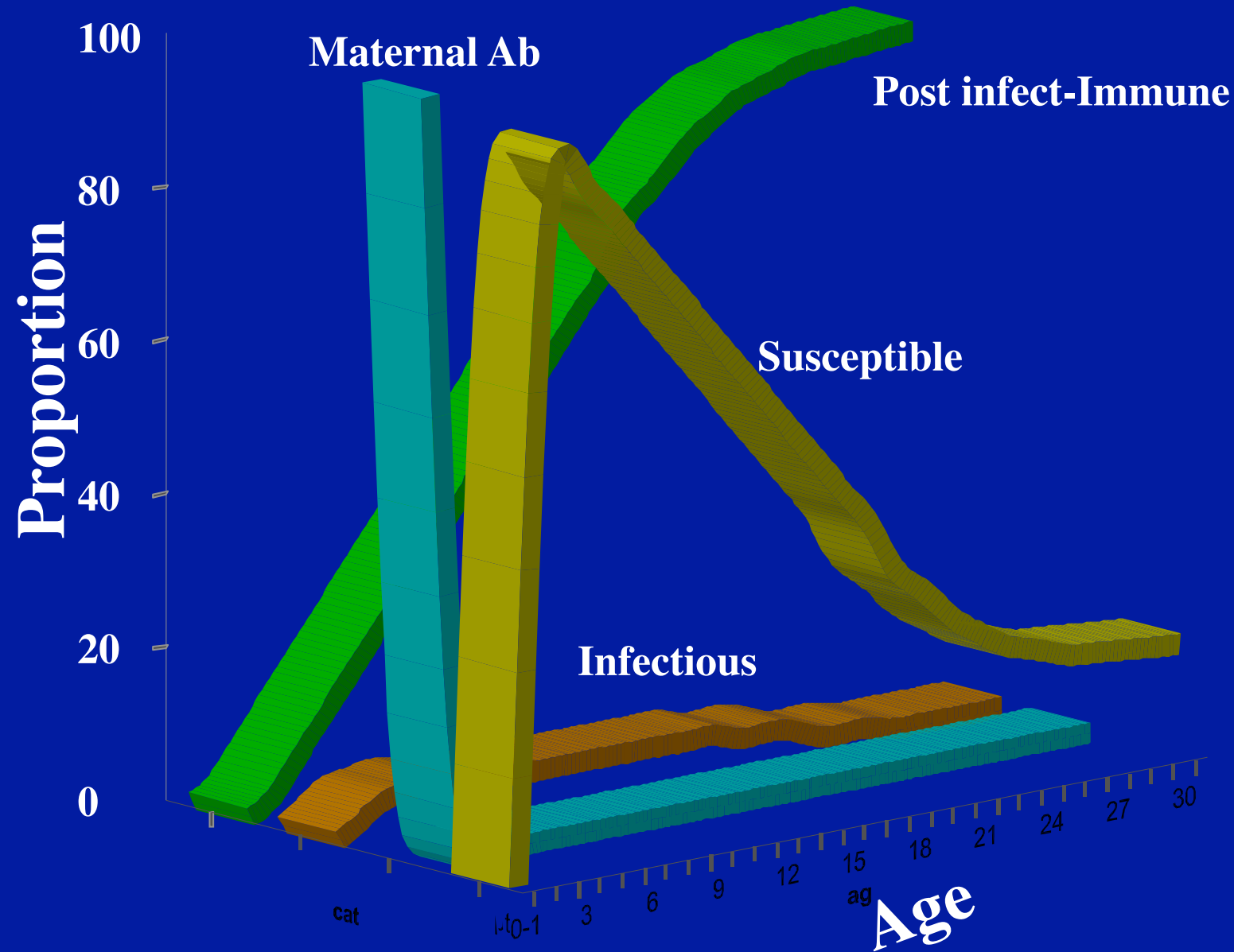
# Immunità permanente: modello S-I-R



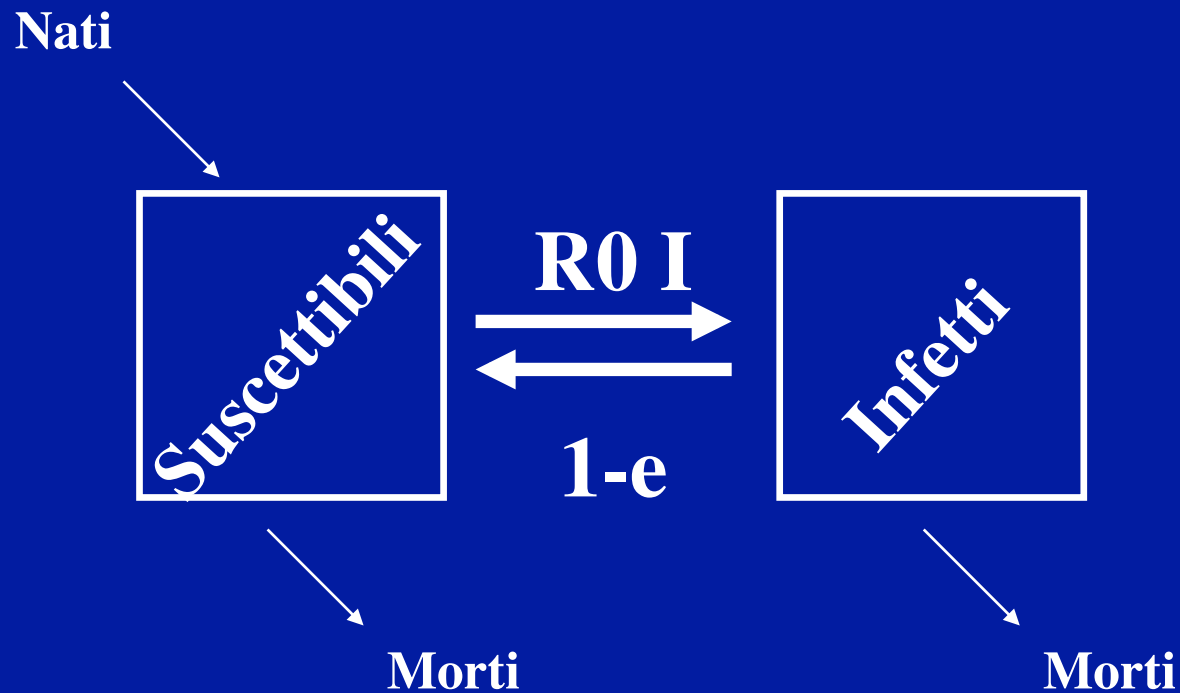
**$R_0$  = numero di riproducibilità di base cioè il numero di casi secondari attesi in seguito all'introduzione di un caso primario in una popolazione completamente suscettibile**

**$e$  = durata dell'infezione/durata della vita (ad esempio se un mese 0.0012)**

# Equilibrium proportion of a population (Nokes and Anderson, 1987)

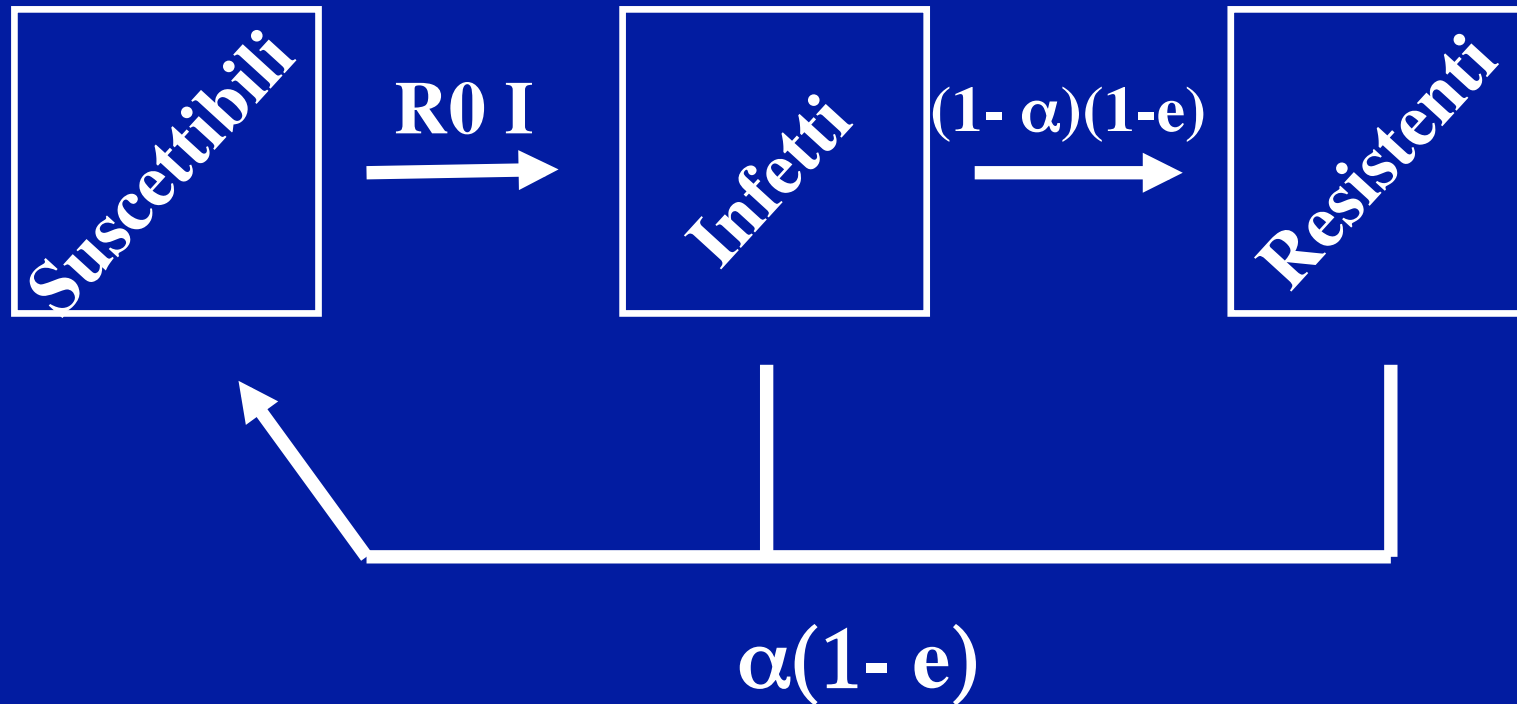


# Infezioni che non elicitano un'immunità duratura: modello S-I-S



- Equilibrio libero da malattia:  $S=1, I=0$
- Equilibrio endemico:  $S=1/R_0, I=1-1/R_0$  con  $R_0>1$   
esempio:  $R_0=3 \rightarrow S=33\%$  e  $I=67\%$

# Modelli intermedi: Protezione immune temporanea



**a**: “rate of loss of immunity”, parametro che indica la durata dell’immunità  
( $0 \rightarrow \text{SIR}; 1 \rightarrow \text{SIS}$ )

Durata media dell’immunità =  $1 / a(1 - e)$

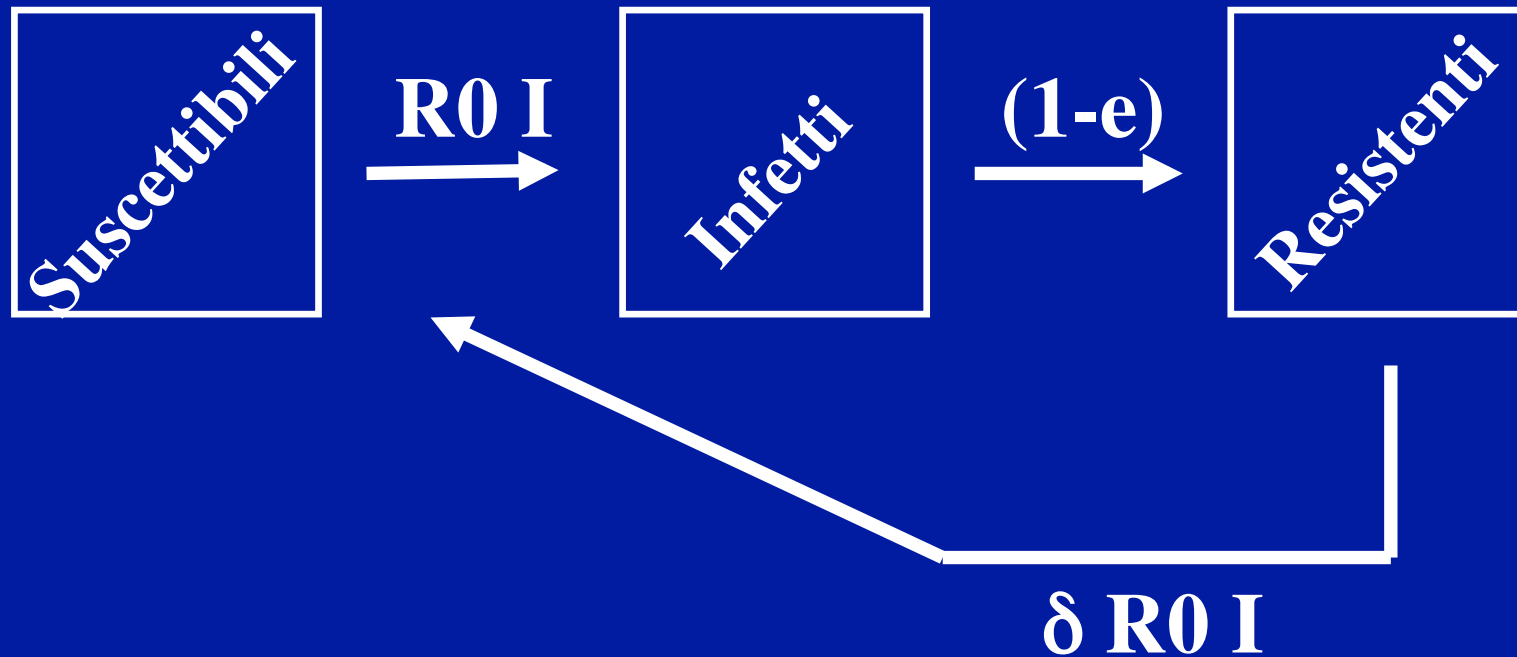
Esempio con  $a = 0,5 \rightarrow \text{durata} = 2 \text{ mesi}$

$a = 0,0015 \rightarrow \text{durata} = 55 \text{ anni}$

# Modelli intermedi:

## Protezione immune temporanea

(Influenza, *Neisseria meningitidis*)



$\delta$ : parametro che indica la riduzione della suscettibilità rispetto a prima dell'infezione ( $0 \rightarrow \text{SIR}$ ;  $1 \rightarrow \text{SIS}$ )

# Definizione della strategia di eliminazione/eradicazione

---

**$R_0$**  = n° di casi secondari che ogni singolo caso primario è in grado di indurre in una popolazione composta esclusivamente da soggetti suscettibili

**$R_0 = 1$**  condizione soglia per la persistenza di un' infezione in una popolazione

**Per eliminare/eradicare un' infezione occorre ridurre il valore di  $R_0$  sotto l' unità**

**Tanto maggiore è il valore iniziale di  $R_0$  tanto più elevato è il CV richiesto per eliminare/eradicare l' infezione**



# Tasso critico di copertura vaccinale della popolazione

(Anderson RM e May RM, 1990, modificata)

<b>Malattia</b>	<b>R<sub>0</sub></b>	<b>CV</b>
<b>Morbillo</b>	<b>20</b>	<b>≥95%</b>
<b>Pertosse</b>	<b>15-17</b>	<b>92-95%</b>
<b>Varicella</b>	<b>12-13</b>	<b>90-92%</b>
<b>Parotite</b>	<b>10-12</b>	<b>90-92%</b>
<b>Rosolia</b>	<b>7-8</b>	<b>85-87%</b>
<b>Difterite</b>	<b>5-6</b>	<b>80-85%</b>
<b>Poliomielite</b>	<b>5-6</b>	<b>80-85%</b>
<b>Hib</b>	<b>1,1</b>	<b>80%</b>

# Correlazione tra $R_0$ , A e tasso di copertura vaccinale richiesto per ottenere l'eradicazione

(Anderson, May 1990)

---

<b>Infezione</b>	<b>A (in epoca prevaccinale)</b>	<b>Periodo inter-epidemico</b>	<b><math>R_0</math></b>	<b>Tasso di copertura per l'eradicazione</b>
<b>Morbillo</b>	<b>4-5</b>	<b>2</b>	<b>15-17</b>	<b>92-95</b>
<b>Pertosse</b>	<b>4-5</b>	<b>3-4</b>	<b>15-17</b>	<b>92-95</b>
<b>Parotite</b>	<b>6-7</b>	<b>3</b>	<b>10-12</b>	<b>90-92</b>
<b>Rosolia</b>	<b>9-10</b>	<b>3-5</b>	<b>7-8</b>	<b>85-87</b>
<b>Difterite</b>	<b>11-14</b>	<b>4-6</b>	<b>5-6</b>	<b>80-85</b>
<b>Poliomielite</b>	<b>12-15</b>	<b>3-5</b>	<b>5-6</b>	<b>80-85</b>

**L'eradicazione è ottenibile con un CV% < 100%.**

**Questo perchè la vaccinazione ha due effetti:**

- **diretto (riduzione della popolazione ospite suscettibile)**
  - **indiretto (herd immunity)**
- 

**Se il programma vaccinale non raggiunge il livello critico per l'eradicazione, il numero totale dei casi cala ma si ha solo un piccolo impatto sul numero dei suscettibili.**

**I pochi soggetti che si infettano, acquisiscono l'infezione in età più avanzata.**

**Perciò, se il rischio associato all'infezione cresce con l'età, vaccinare con bassi livelli di copertura può avere un "effetto perverso".**

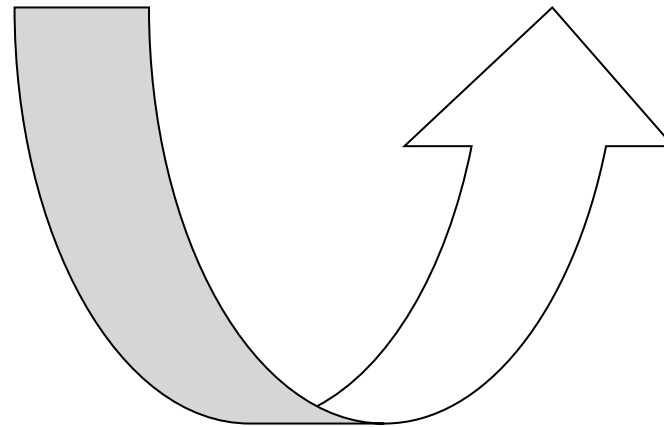
# Effetto protettivo indiretto

## Meccanismi

---

In una popolazione ampiamente vaccinata si riduce il numero di **ammalati e portatori**

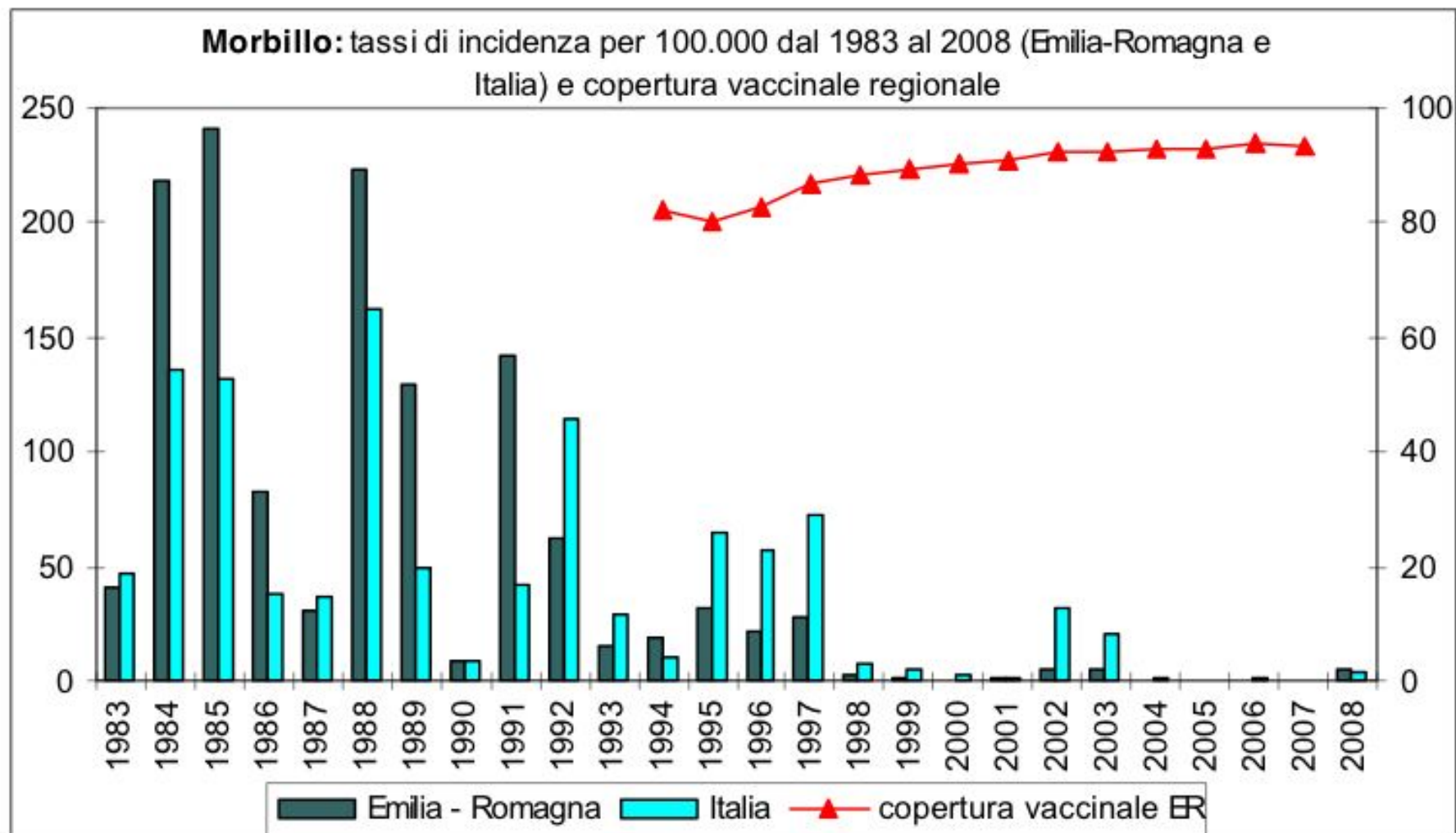
La riduzione della frequenza delle infezioni naturali determina una **diminuzione dell'immunizzazione naturale con abbassamento della herd immunity**



I soggetti non vaccinati risultano **indirettamente protetti** dalla malattia

# AGGIORNAMENTO SULL'EPIDEMIA DI MORBILLO IN EMILIA-ROMAGNA

## PERIODO GENNAIO – NOVEMBRE 2008



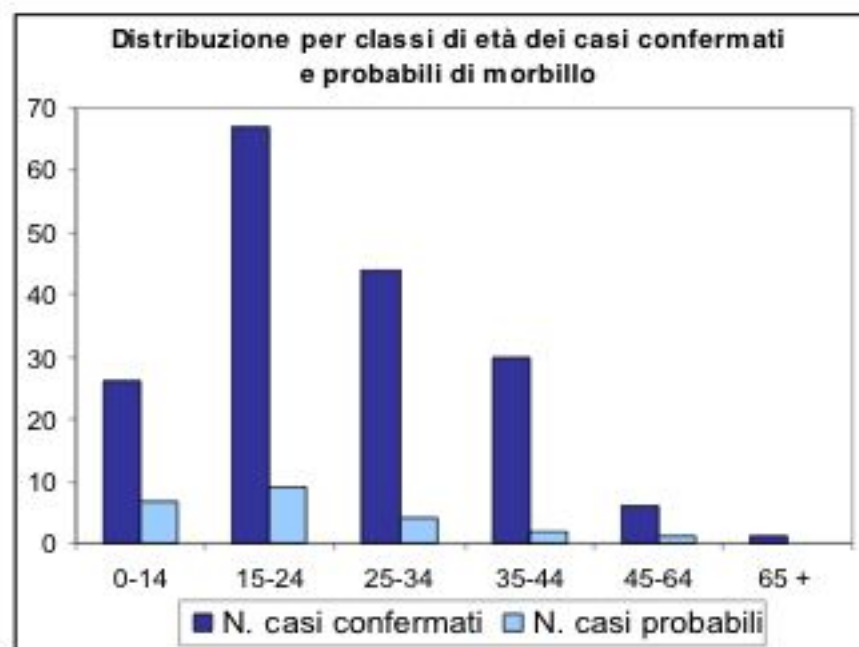
I dati dell'Italia per il 2008 sono relativi a 15 Regioni e al periodo gennaio-maggio.

La distribuzione per età dei casi confermati e probabili registrati nel 2008 mostra una concentrazione tra gli adolescenti e tra i giovani adulti; pochi i casi tra i bambini e tra gli adulti sopra i 45 anni. L'età mediana è di 26 anni per i casi confermati e di 25 per i casi probabili.

**Tab. 2. Distribuzione per classi di età dei casi di morbillo confermati e probabili**

	<b>n° casi confermati</b>	<b>%</b>	<b>n° casi probabili</b>	<b>%</b>
<b>0-14</b>	26*	14,9	7	30,4
<b>15-24</b>	67	38,5	9	39,1
<b>25-34</b>	44	25,3	4	17,4
<b>35-44</b>	30	17,2	2	8,7
<b>45-64</b>	6	3,4	1	4,3
<b>65 +</b>	1	0,6		
<b>TOTALE</b>	<b>174</b>	<b>100,0</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>

\*1 solo caso sotto l'anno di vita in un bimbo di 4 mesi contagiato dalla madre





**Panel 1: Reported incidence of indigenous measles per 100,000 inhabitants by country, 2008**

**High incidence (>1)** Switzerland (27.2), Italy (2.7), United Kingdom (2.3), Germany (1.0), Austria (4.9), Ireland (1.2) and Croatia (1.1).

**Moderate incidence (0.1-1)** France (0.9), Belgium (0.9), The Netherlands (0.6), Spain (0.6), Denmark (0.1), Sweden (0.2), Poland (0.2) and Malta (0.2)

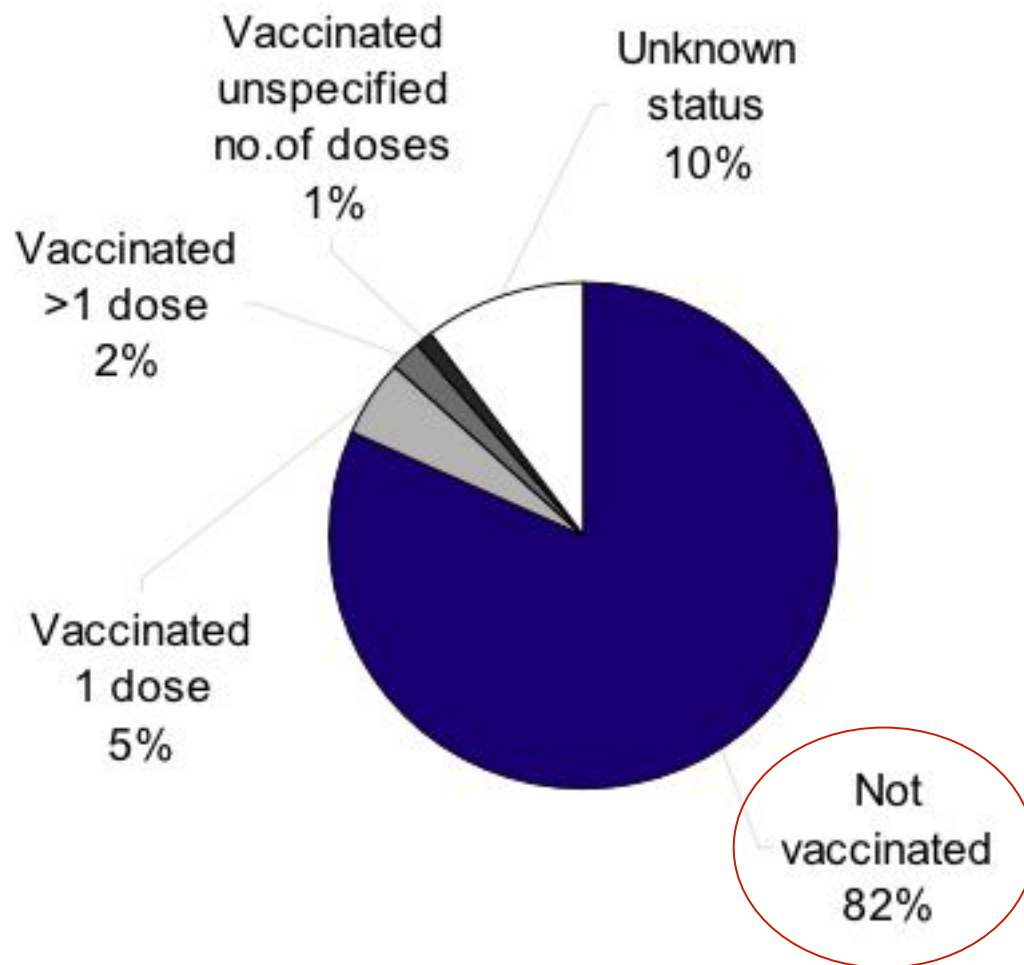
**Low incidence (<0.1)** Romania (0.05), Latvia (0.09), Norway (0.04), Lithuania (0.03), Czech Republic (0.01), Greece (0.01) and Turkey (0.004).

**Panel 2: Top 10 countries identified as sources of importation, 2008**

Switzerland (68), United Kingdom (30), Italy (15), India (12), Thailand (12), Germany (11), Austria (10), France (6), Spain (6), Egypt (4)

This panel needs to be interpreted with caution as the definition of an imported case may differ from country to country.

Figure 4. Vaccination status of measles cases, 2008  
(n=7,817)





# OBIETTIVO ELIMINAZIONE DELLA MALATTIA



**STRATEGIA DI  
ELIMINAZIONE**

**VACCINARE I  
SUSCETTIBILI**

**NUOVI NATI**



# Definizione della strategia di eliminazione

---

**La vaccinazione dei nuovi nati è il punto di partenza per l'eliminazione delle malattie infantili**



**Vaccinazione universale dei nuovi nati**



**Schedule o calendari vaccinali**

# Definizione della strategia di eliminazione

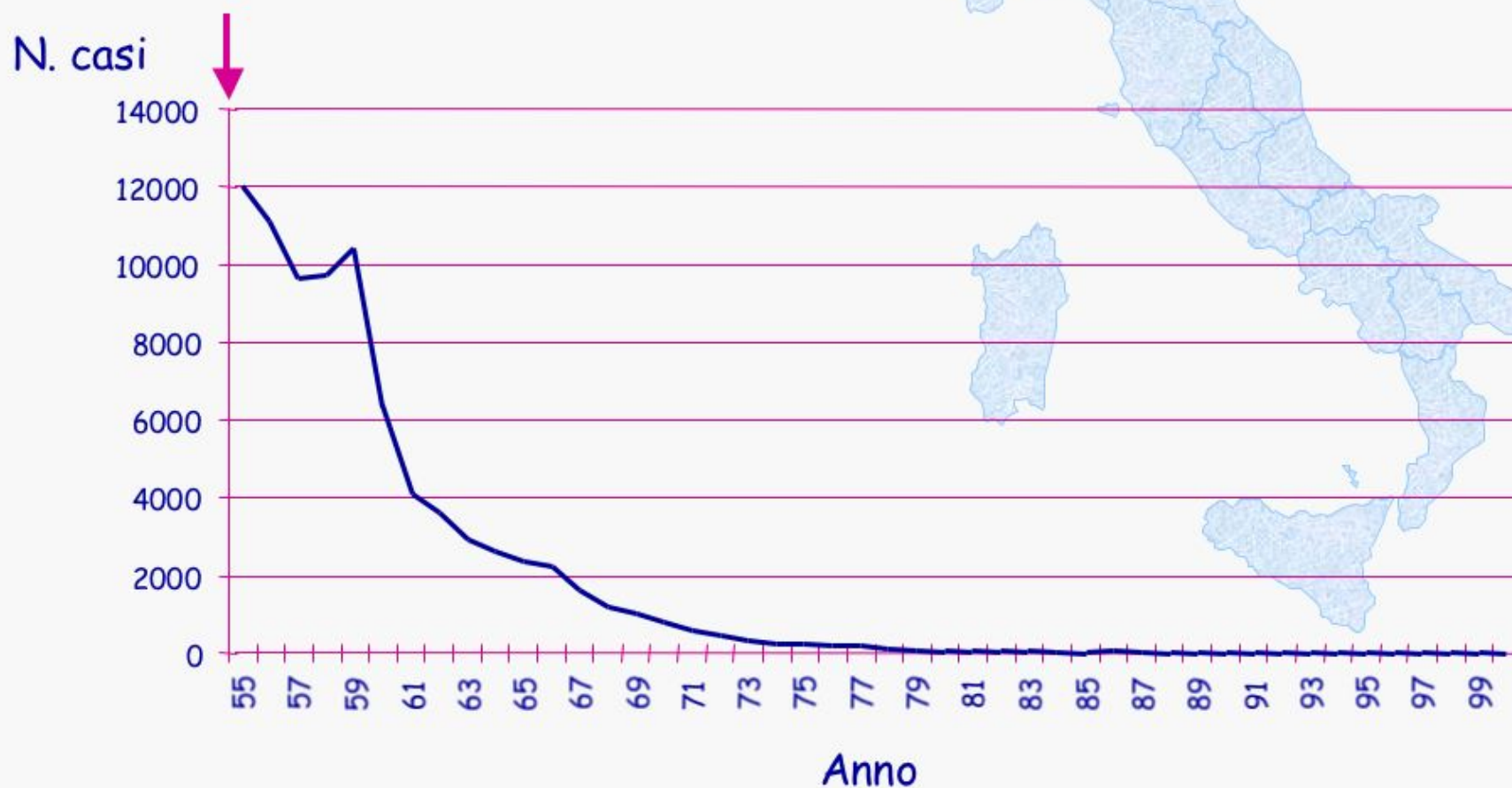
---

## Vaccinazione universale dei nuovi nati

- **Tempi lunghi**
- **Coorti di suscettibili nelle età più avanzate**

# Difterite in Italia: 1955-2000

Inizio della vaccinazione



# Strategia di eliminazione

---

**Immunizzazione universale dei nuovi nati**



**Rarefazione delle infezioni naturali**

- 1. Vaccinazione di massa**
- 2. Vaccinazione di 2 coorti**
- 3. Giornate nazionali di vaccinazione (NID)**

# **Definizione della strategia di eliminazione**

## **Vaccinazione di massa**

---

**Immunizzazione in tempi brevi di tutte le coorti d'età di soggetti non immuni a partire dai nuovi nati**

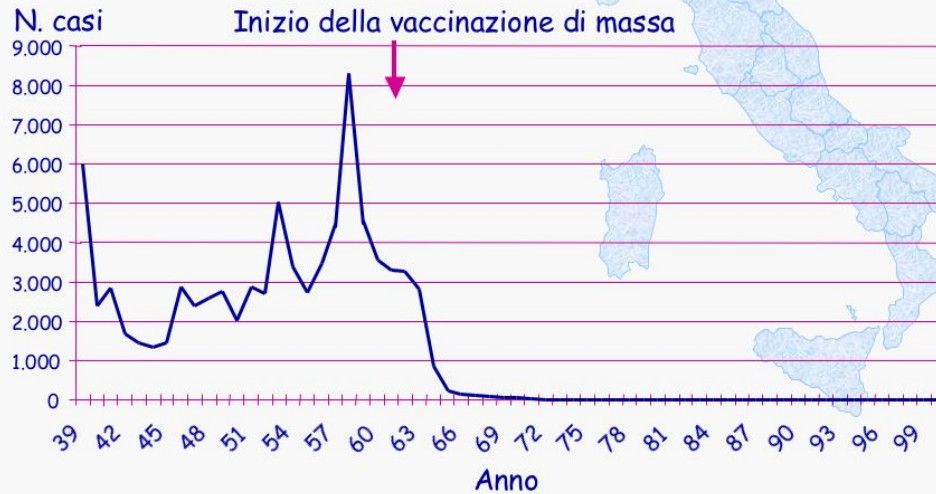
**Età limite**



**Profilo sieroepidemiologico della popolazione prima dell'inizio del programma vaccinale**



# Poliomielite in Italia: 1939-2000



## Poliomielite in Italia

1964: Vaccinazione di massa

Bambini 6 ms - 14 anni

3 dosi (OPV)

monovalente 1-3-2 + 1

dose trivalente a 5 mesi

**COPERTURE**

> 90% Nord - Centro

< 90% Sud

**Catch Up**

**Keep up (1966)**



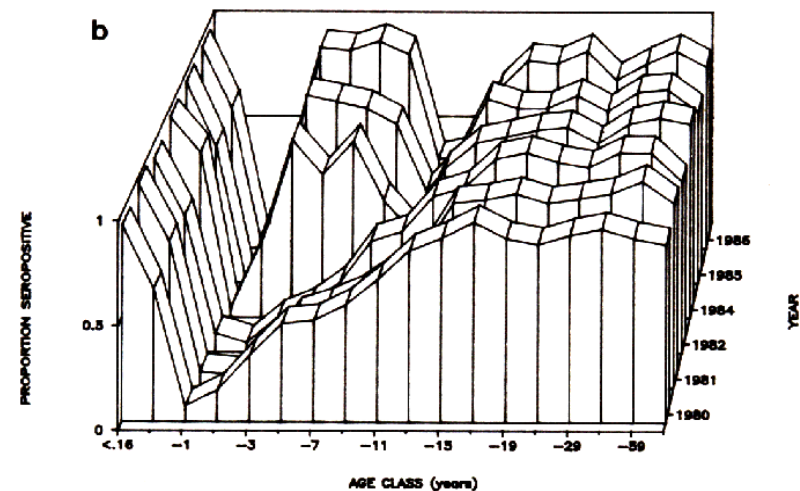
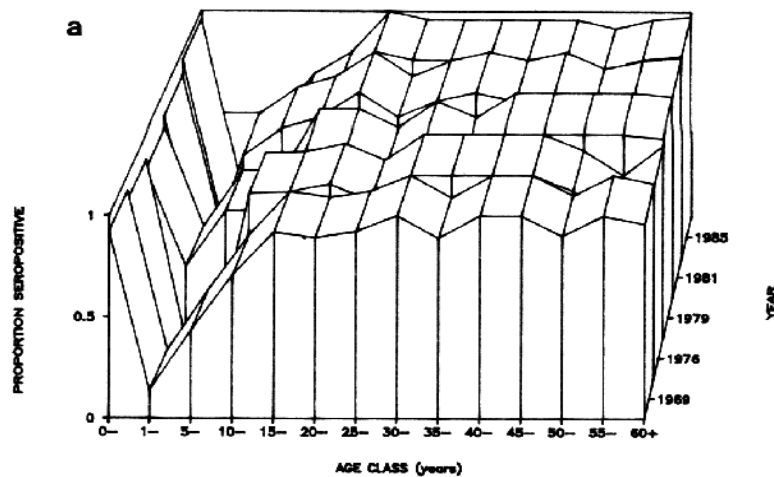
# **Poliomielite: una patologia grave e temuta**



# Definizione della strategia di eliminazione

## Vaccinazione di due singole coorti

- Adottata dai Paesi scandinavi per l'eliminazione di morbillo, rosolia e parotite con vaccino MPR.
- Si evita lo sdoppiamento della fossa di suscettibilità indicato come causa dell'innalzamento dell'età di acquisizione dell'infezione



# Definizione della strategia di eliminazione

## NID

---

- **Cuba e Sud America: Polio**

- Due volte l' anno (1-3gg)
- Target 0-5 aa
- 2 dosi OPV (la 2<sup>^</sup> dopo 4-6 settimane), indipendentemente dalla storia vaccinale

- **Sud America: Morbillo**

- La PAHO raccomanda una dose a bambini del gruppo target 9m-14aa
- Ripetere ogni 4 aa: target 1-4 aa indipendentemente dalla storia vaccinale

La vaccinazione, per la forte componente sociale, per essere efficace, deve essere il più possibile totalitaria nella popolazione, per cui le NID devono assumere un **carattere etico e politico fondamentale**

## INOLTRE: ATTIVITA' DI...



 **CORREZIONE**

 **MIGLIORAMENTO**

 **COMPLETAMENTO**

**CATCH UP**

**KEEP UP**

**MOP UP**

**FOLLOW UP**

**Keep up = Offerta ai nuovi nati**

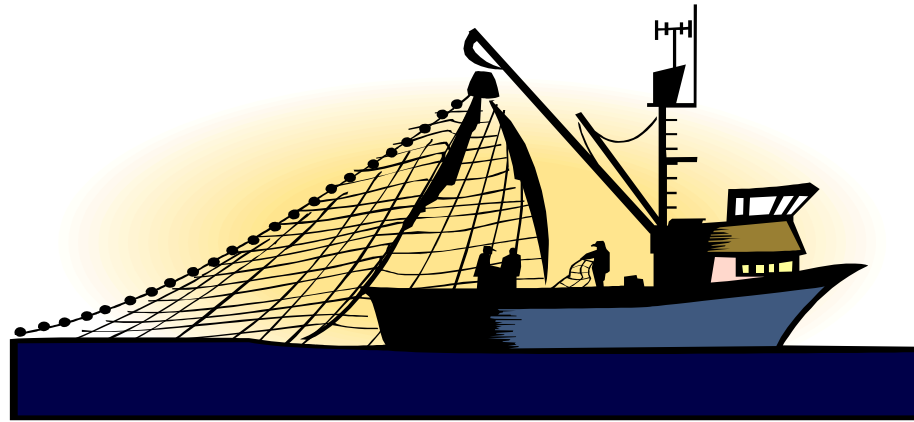
---



**Mantenimento della copertura vaccinale**

# Catch up = Recupero dei non vaccinati

---



**catch-up**

- **NID per Poliomielite**
- **Convocazione di non vaccinati (occasioni opportune e convocazione attiva per Morbillo)**

# Mop up = Ricerca dei casi e vaccinazione di tutti i contatti

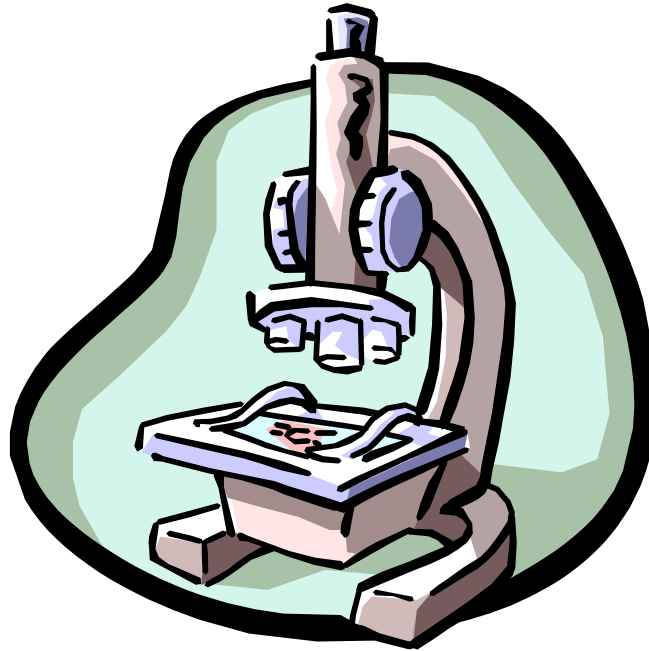
---



- **Identificazione degli ultimi focolai di Vaiolo**
- **Morbillo: vaccinazione di contatti familiari e scolastici**

# Follow up

---



- **Migliorare sensibilità notifica**
  - **Sorveglianza delle attività**
- **Valutazione di laboratorio dei casi**



# **Contenimento della malattia**

---

# Contenimento/Controllo

---

**E' da scegliere se:**

- **il serbatoio non è solo umano**
- **la malattia prevede lo stato di portatore cronico**
- **l' agente etiologico è soggetto a variabilità antigenica**
- **l' efficacia della vaccinazione non è abbastanza elevata**

# Contenimento/Controllo

## Obiettivi

---

### Obiettivo primario

**Riduzione del numero dei casi di malattia**

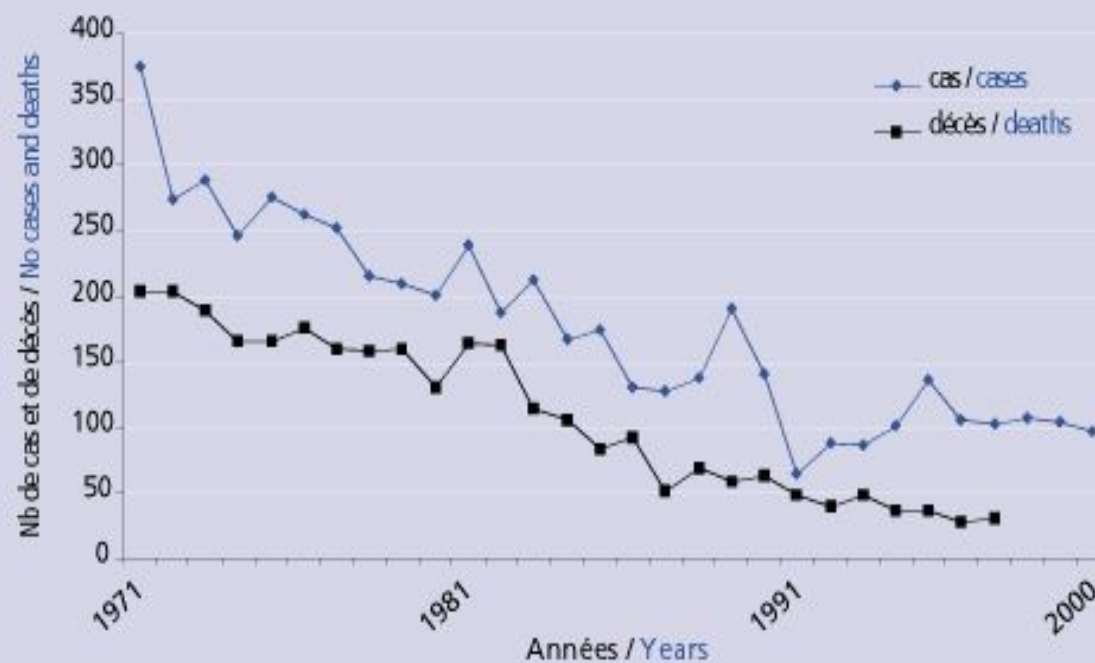
### Obiettivo secondario

**Riduzione della trasmissione dell' agente causale  
(non sempre perseguibile)**

B. Pedalino<sup>1,2</sup>, B. Cotter<sup>1,3</sup>, M. Ciofi degli Atti<sup>1</sup>, D. Mandolini<sup>1</sup>, S. Parrocchini<sup>1</sup>, S. Salmaso<sup>1</sup>

### Figure 1

Nombre de cas de tétanos et de décès par tétanos par an, Italie 1971-2000  
Number of tetanus cases and deaths by year, Italy 1971-2000



Les données sur les décès sont disponibles jusqu'en 1997  
Data on deaths are available until 1997

# Scelta dei gruppi/soggetti a rischio

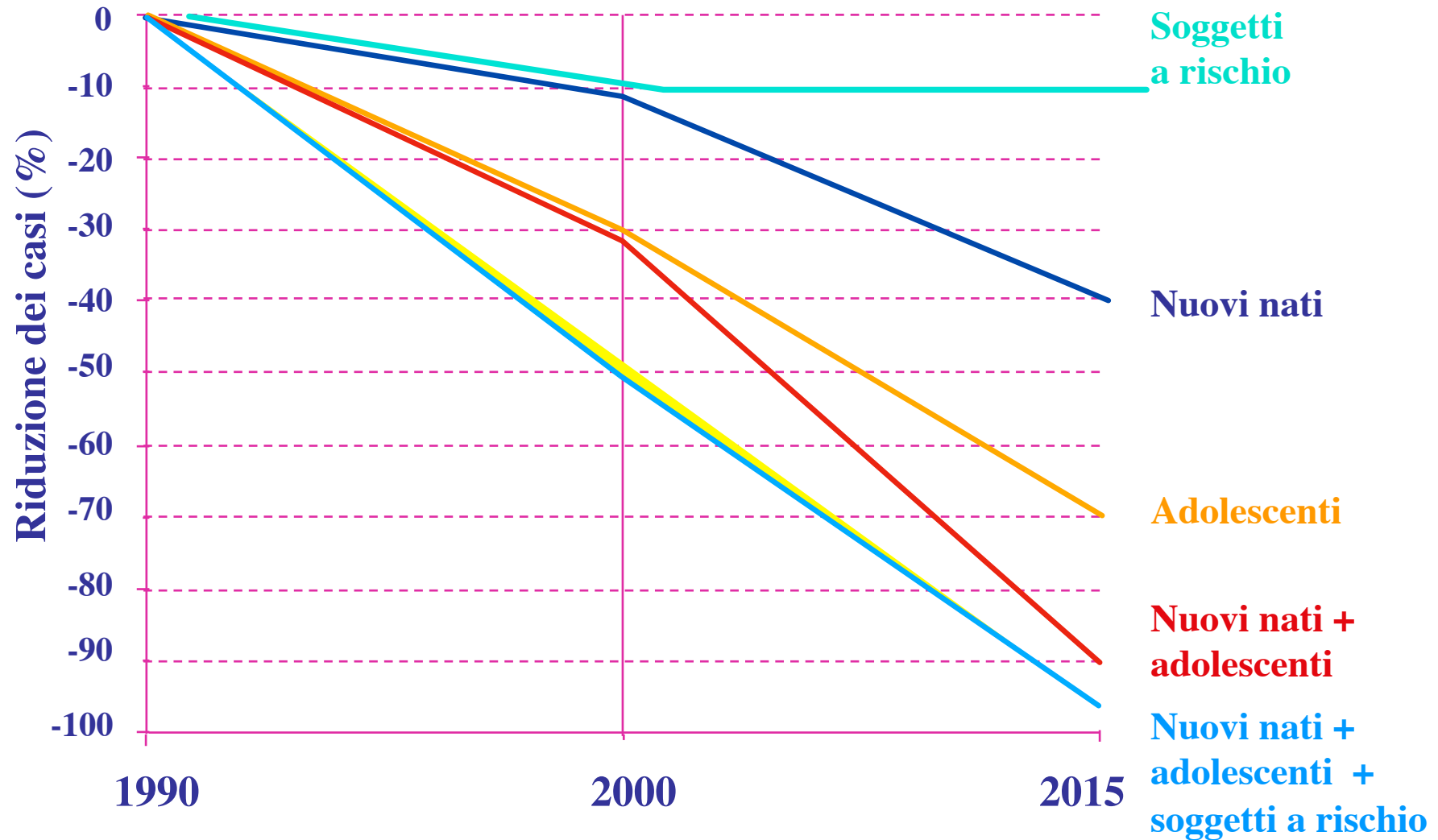
---

- **Per maggiore rischio di malattia**
- **Per maggiore rischio di complicanze**
- **Per motivazioni socio-economiche**
- **Per esigenze di tipo socio-sanitario**



# HBV

## Impatto delle diverse strategie di vaccinazione



(Margolis H., CDC, 1992)

**Obiettivo:**  
**Sorveglianza della malattia**

---

# Gli obiettivi di un programma vaccinale

---

- **Vaccinare**
  - **Il più presto possibile**
  - **Con i vaccini più efficaci**
  - **Con il minor consumo di risorse**
  - **Con il minor numero di eventi avversi**
  - **Il maggior numero di persone possibile**



# Monitoraggio delle attività

---

- **Sorveglianza della malattia**
- **Sorveglianza della copertura vaccinale**

# Le misure fondamentali

---

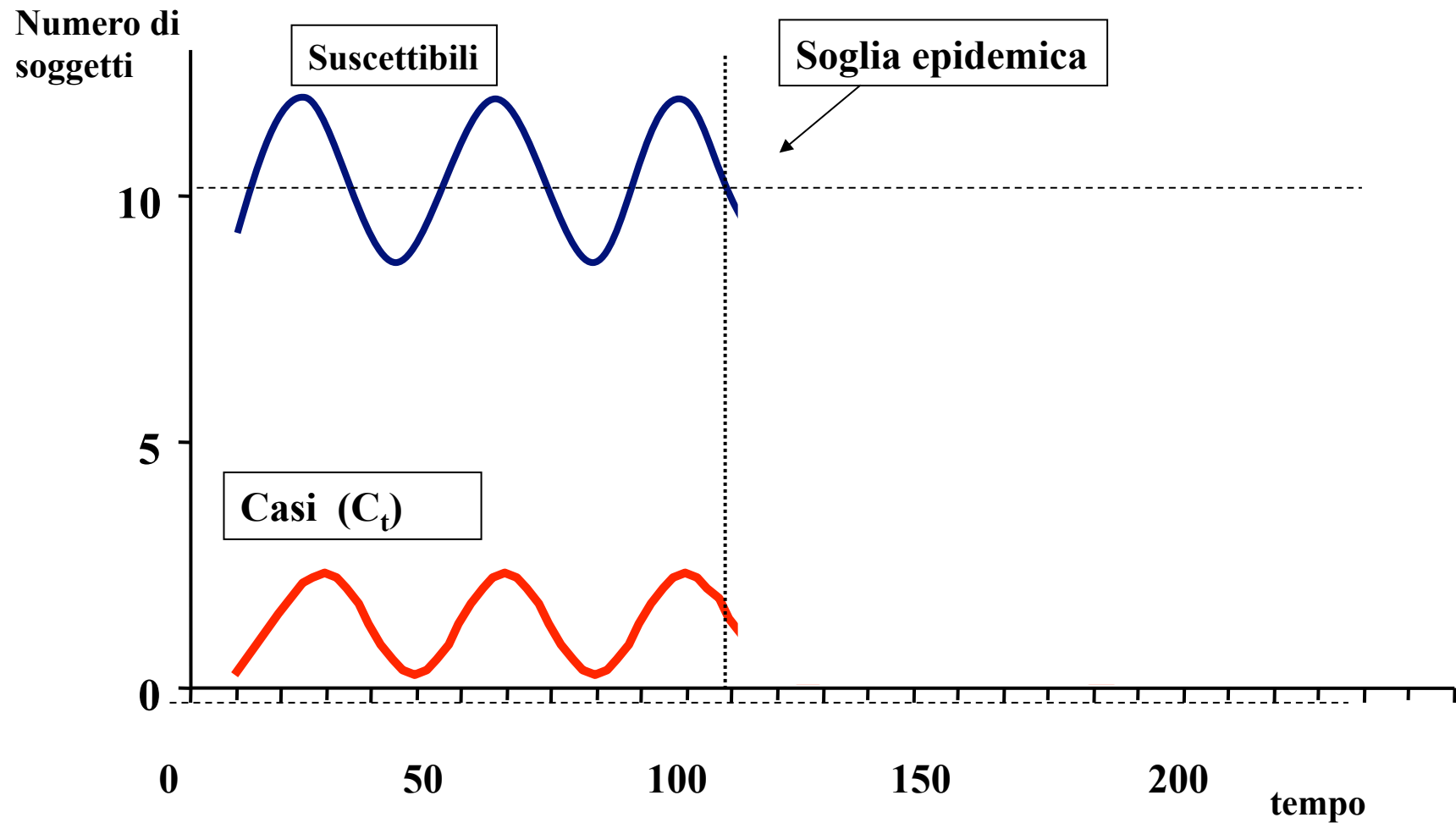
- **Copertura vaccinale**
  - Chi e quanti sono gli immuni e i suscettibili
- **Incidenza delle malattie infettive prevenibili**
  - Quanto è frequente la malattia e in quali persone si verifica più frequentemente
- **Efficacia vaccinale**
  - Quanto funziona e per quanto tempo
- **Incidenza degli effetti collaterali associati alla vaccinazione**
  - Quanti sono e quanti sono effettivamente associati alle vaccinazioni

## Forza dell'infezione

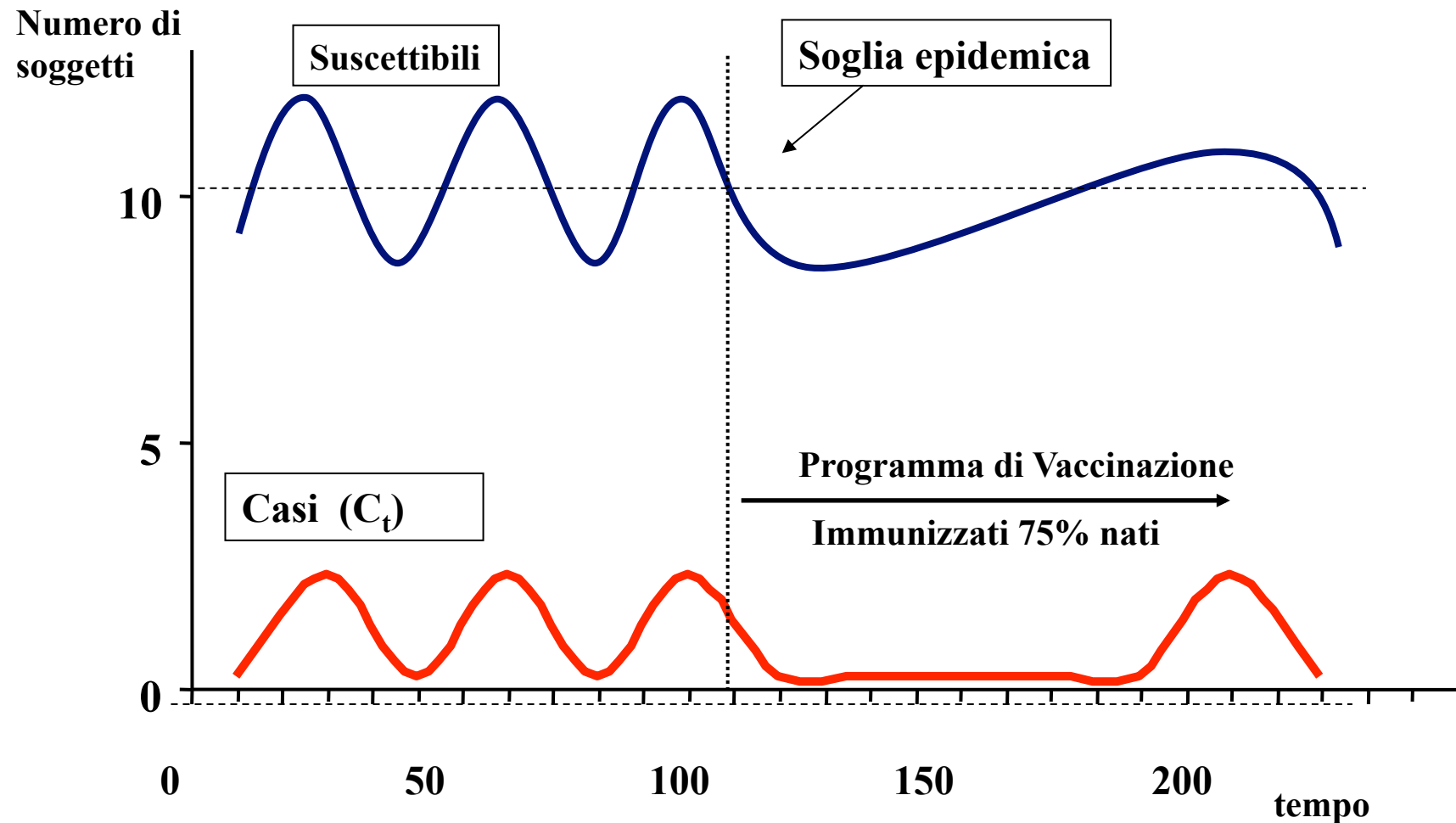
---

Quando in una popolazione si raggiungono livelli di copertura inferiori alla condizione di eradicazione, diminuisce la *forza dell'infezione*, ovvero la probabilità per un suscettibile di contrarre la malattia nell'unità di tempo

# Quanto vaccinare?

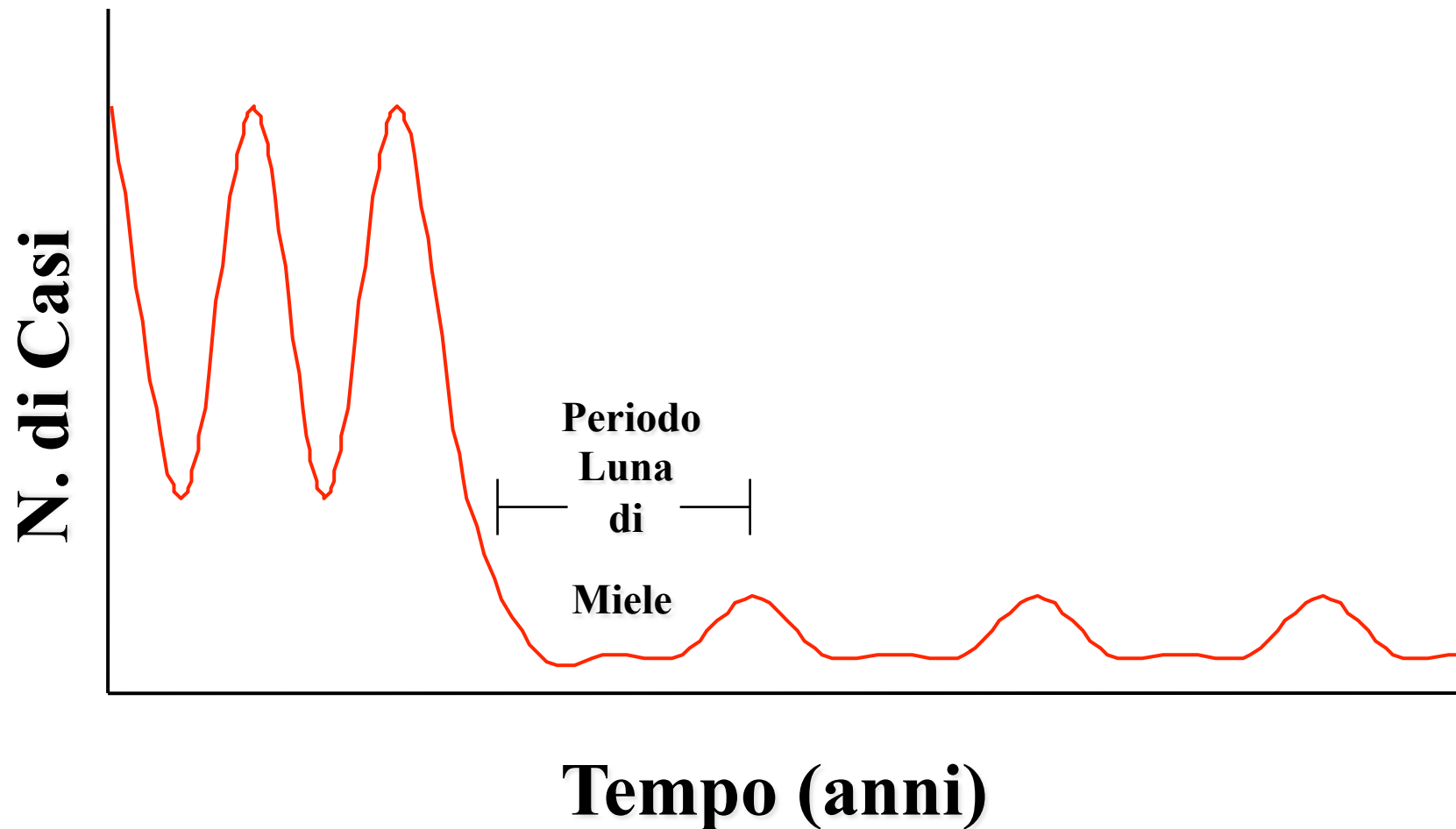


# Quanto vaccinare?



# Variazioni di incidenza della malattia dopo introduzione della vaccinazione estesa

---



## Quanto vaccinare?

**Accumulo di suscettibili, ogni 1000 nati, di cui il 95% viene vaccinato con un vaccino efficace al 95%**

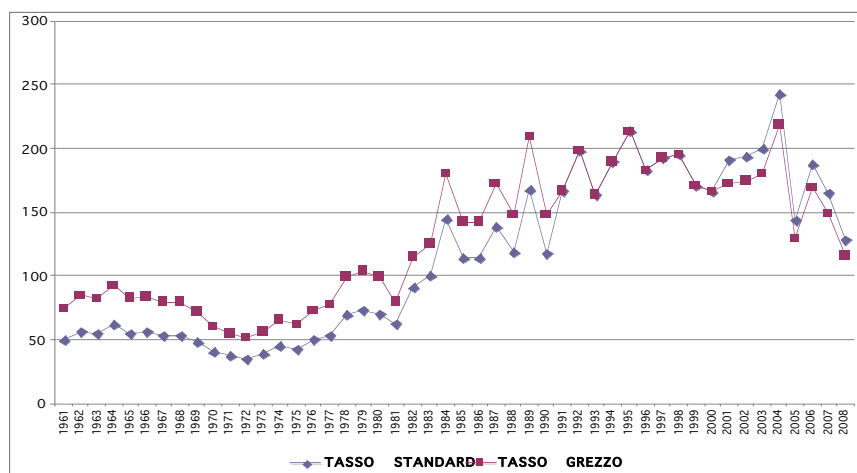
---

<b>Anno</b>	<b>Nuovi nati</b>	<b>Copertura</b>	<b>Efficacia</b>	<b>Suscettibili</b>	<b>Cumulativo</b>
<b>1</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>98</b>
<b>2</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>196</b>
<b>3</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>294</b>
<b>4</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>392</b>
<b>5</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>490</b>
<b>6</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>588</b>
<b>7</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>686</b>
<b>8</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>784</b>
<b>9</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>882</b>
<b>10</b>	<b>1000</b>	<b>95%</b>	<b>95%</b>	<b>98</b>	<b>980</b>

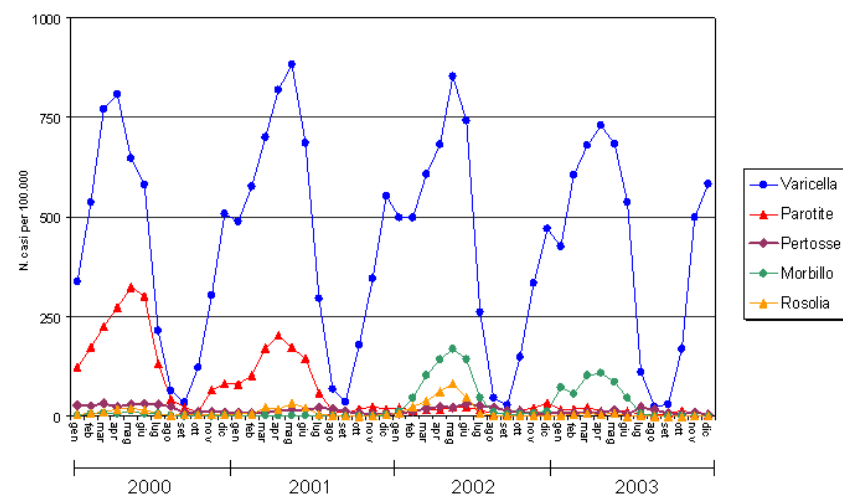
# Incidenza delle malattie infettive

- ✓ Notifiche routinarie
- ✓ Sistemi speciali

Varicella: incidenza/100.000. Italia, 1961-2008.  
Tasso grezzo e standardizzato



SPES





# **Efficacia vaccinale**

---

- **Capacità di prevenire:**
  - **Un' infezione**
  - **Una malattia**
  - **Le sue complicanze**
  - **Il decesso**
- **Indicatore:**
  - **Anticorpi**
  - **Caso clinico**
  - **Ricoveri ospedalieri**
  - **Certificati di morte**

**•E' la percentuale di riduzione dell'incidenza della malattia attribuibile alla vaccinazione**

**•Indispensabile che sia verificata prima dell'introduzione di un nuovo vaccino**

# Come si misura?

---

**Come riduzione di frequenza dell' esito tra i vaccinati, rispetto ai non vaccinati:**

$$\frac{\text{Incidenza tra i non vaccinati} - \text{Incidenza tra i vaccinati}}{\text{Incidenza tra i non vaccinati}}$$

**Come riduzione percentuale:**

$$1 - \frac{\text{Incidenza tra i vaccinati}}{\text{Incidenza tra i non vaccinati}} \times 100$$

# **Perché misurare l'efficacia vaccinale dopo l'introduzione di una vaccinazione ?**

---

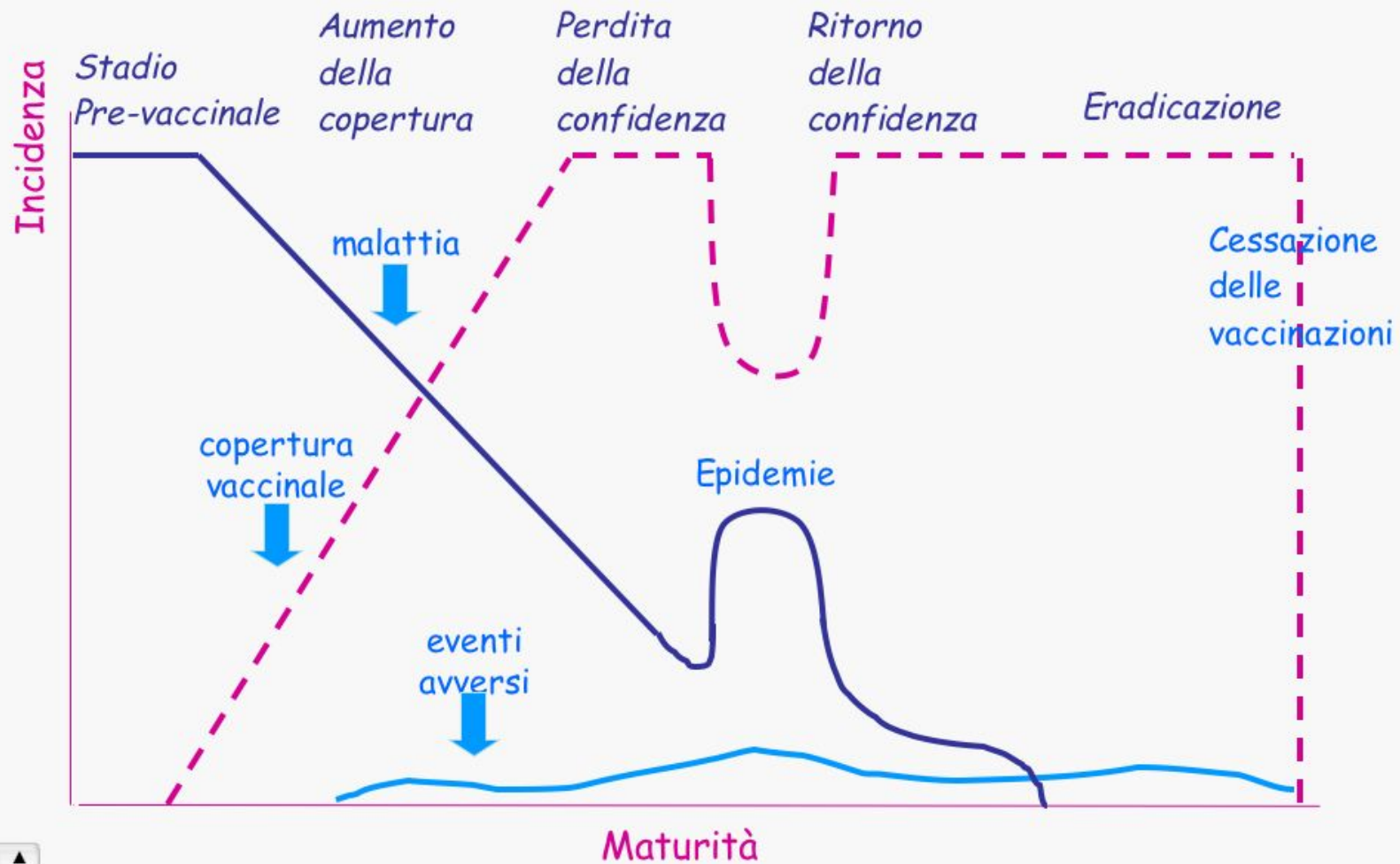
- **Per assicurarsi che l'efficacia vaccinale viene mantenuta**
- **Per valutare strategie alternative:**
  - **Calendari**
  - **Dosi**
  - **Combinazioni**
  - **Nuovi gruppi target**
- **Cambiamenti dei patogeni**
- **Decisioni di sanità pubblica**

		Evento	
		Si	No
Vaccinazione	Si	a	b
	No	c	d

Frequenza degli eventi negli individui vaccinati =  $\frac{a}{a + b}$

Frequenza degli eventi nei non vaccinati =  $\frac{c}{c + d}$

# EVOLUZIONE DI UN PROGRAMMA DI VACCINAZIONE



# **Il calendario vaccinale alla luce della disponibilità di nuovi vaccini**

---

# Definizione delle priorità decisionali sui programmi vaccinali: quali fattori in gioco?

---

## In passato

- ✦ **La malattia grave e la morte erano i fattori-chiave**
- ✦ **Pochi vaccini**
- ✦ **Nessuna analisi farmaco-economica (vantaggio della vaccinazione evidente)**
- ✦ **Preferenza per la vaccinazione in età infantile**
- ✦ **Alta accettazione da parte dei genitori**
- ✦ **Bassi costi**

# Definizione delle priorità decisionali sui programmi vaccinali: quali fattori in gioco?

---

## Oggi (dal 2000 in poi)

- ✦ Molti nuovi vaccini disponibili o in sviluppo
- ✦ Approccio di *Evidence Based Prevention* (EBP)
- ✦ Genitori più preoccupati degli eventi avversi
- ✦ Elevato contenuto tecnologico e costi più alti



# Malattie prevenibili con vaccinazione: un concetto in evoluzione

---

, l'impatto della vaccinazione è misurato come riduzione (nel breve termine) di:

- ✦ **Morti**
- ✦ **Sequela gravi**
- ✦ **Complicanze**
- ✦ **Numero di casi per malattie acute ben caratterizzate**

La misurazione è effettuata utilizzando metodi standard di sorveglianza

**L'obiettivo finale è solitamente l'eliminazione o l'eradicazione**

# Malattie prevenibili con vaccinazione: un concetto in evoluzione

---

## Impatto dei nuovi vaccini

- ✦ non solo diretto
- ✦ non solo di breve termine
- ✦ non solo “medico”
- ✦ non facilmente misurabile
- ✦ mirato solitamente al controllo (piuttosto che all’eliminazione) di una malattia o delle sue conseguenze

**Diversi esempi recenti (HPV, Rotavirus, Zoster, etc.)**

# Vaccine Introduction Guidelines

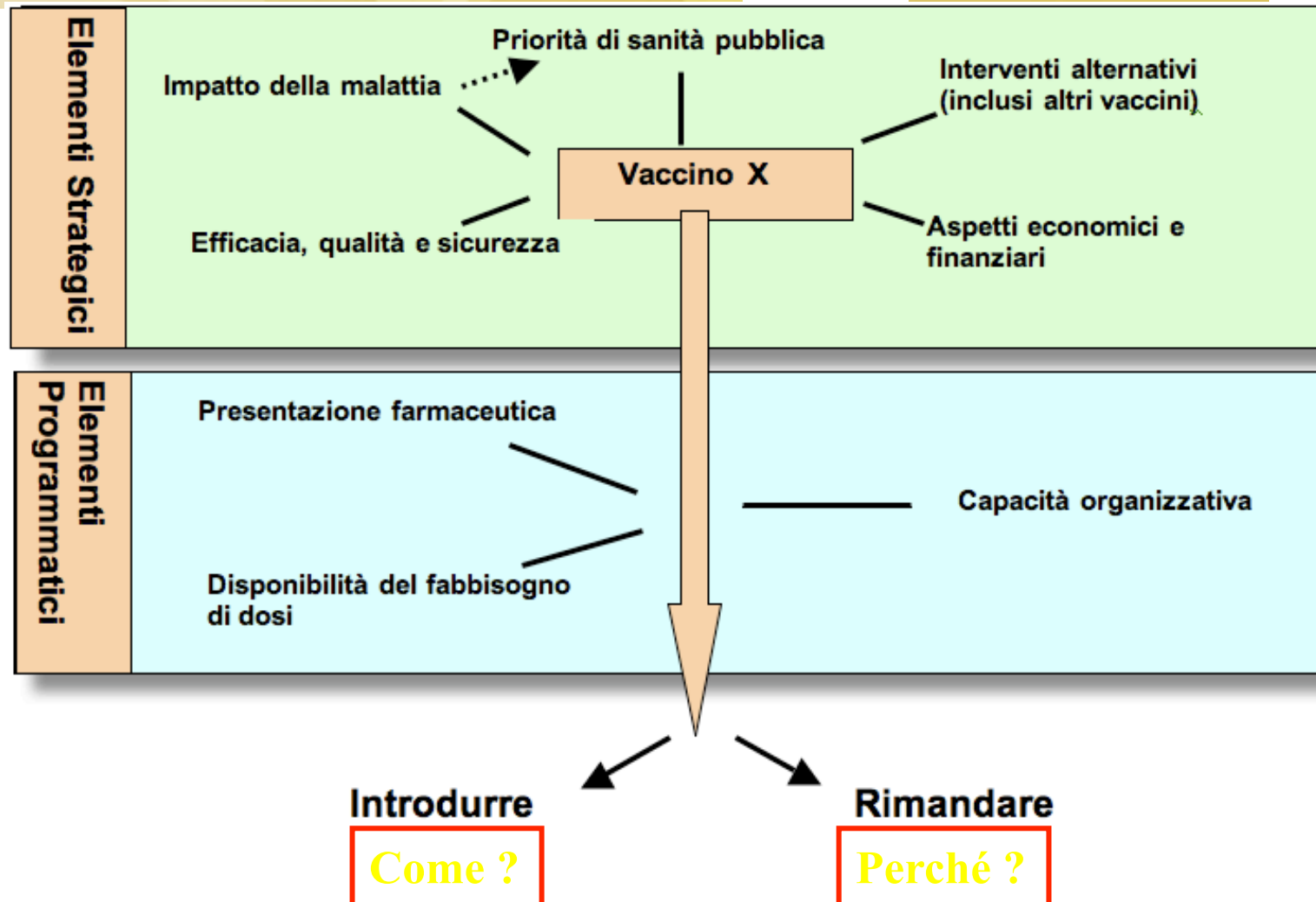
Adding a vaccine to  
a national immunization programme:  
decision and implementation

Immunization, Vaccines and Biologicals



World Health Organization

WHO/IVB/05.18  
ORIGINAL: ENGLISH



# Italia - Tappe evolutive nella scelta dei vaccini di interesse prioritario per la Sanità Pubblica

- Definizione inclusa nella legge che hanno istituito le vaccinazioni obbligatorie:
  - difterite (1938); poliomielite (1966); tetano (1968); epatite B (1991)
- Circolare "Guzzanti" (1996)
- D.M. 07/06/1999
- D.M. 18/06/2002
- Piano Nazionale Vaccini 2002-2004
- Piano Nazionale Vaccini 2005-2007



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*

SEGRETERIA DELLA CONFERENZA PERMANENTE  
PER I RAPPORTI TRA LO STATO LE REGIONI  
E LE PROVINCE AUTONOME

Servizio III<sup>o</sup>: Sanità e politiche sociali

**Codice sito: 4.10/2011/68**

Presidenza del Consiglio dei Ministri  
CSR 0000994 P-4. 23.2.10  
del 24/02/2012



Al Ministero della salute

- Gabinetto
- Direzione generale della prevenzione

Ministero dell'economia e delle finanze

- Gabinetto
- Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato
  - Coordinamento delle attività dell'Ufficio del Ragioniere generale dello Stato

Al Presidente della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome  
c/o CINSEDO

Ai Presidenti delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano

LORO SEDI

**Oggetto:** Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014".

Si trasmette alle Amministrazioni centrali in indirizzo, per il seguito di competenza, copia conforme all'originale dell'intesa sancita dalla Conferenza Stato-Regioni, nella seduta del 22 febbraio 2012.

La predetta intesa è disponibile sul sito [www.statoregioni.it](http://www.statoregioni.it) con il codice sito: 4.10/2011/68.

Il Direttore  
Cons. Ermenegilda Siniscalchi



**“La riforma del Titolo V della Costituzione, realizzata con Legge Costituzionale n.3 del 18 ottobre 2001, ha modificato l’assetto dei rapporti istituzionali tra Stato, Regioni ed Enti Locali, introducendo un quadro di devoluzione delle competenze e delle responsabilità in materia sanitaria.**

**Con questa riforma le Regioni hanno la responsabilità, pressochè esclusiva, dell’organizzazione e gestione del servizio sanitario, mentre lo Stato ha la responsabilità di stabilire quali sono le prestazioni sanitarie “essenziali” (LEA) che tutte le Regioni devono offrire ai cittadini, ovunque residenti.”**

**“Il PNPV 2012-2014 costituisce il documento di riferimento ove si riconosce, come priorità di Sanità Pubblica, la riduzione o l’eliminazione del carico delle malattie infettive prevenibili da vaccino, attraverso l’individuazione di strategie efficaci e omogenee da implementare sull’intero territorio nazionale.”**

**“Nel PNPV 2012-2014, oltre l’obiettivo generale dell’armonizzazione delle strategie vaccinali in atto nel nostro Paese, al fine di garantire equità nella prevenzione delle malattie suscettibili di vaccinazione superando i ritardi e le insufficienze presenti e assicurando parità di accesso alle prestazioni vaccinali da parte di tutti i cittadini, si definiscono, gli obiettivi vaccinali specifici da raggiungere nella popolazione generale e nei gruppi a rischio, obiettivi che costituiscono impegno prioritario per tutte le Regioni e PPAA, diritto esigibile per tutti i cittadini, e che verranno verificati annualmente nell’ambito del monitoraggio dei Livelli Essenziali di Assistenza.”**



# Calendario delle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente a tutta la popolazione (PNPV 2012-14)

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	> 65 anni	Ogni 10 anni
Difterite-Tetano-Pertosse		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa <sup>1</sup>	dTpa		dT <sup>2</sup>
Poliomielite		IPV	IPV		IPV			IPV			
Epatite B	HBV <sup>3</sup>	HBV	HBV		HBV						
Haemophilus Influenzae b		Hib	Hib		Hib						
Morbillo-Parotite-Rosolia						MPR		MPR	MPR <sup>4</sup>		
Pneumococco		PCV	PCV		PCV						
Meningococco C						Men C <sup>5</sup>			Men C <sup>5</sup>		
Infezione papillomavirus umano									HPV <sup>6</sup> (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var <sup>7</sup> (2 dosi)		

3° mese si intende dal 61° giorno di vita

5-6 anni si intende dal 5° compleanno (5 anni e 1 giorno) ai 6 anni e 364 giorni(7° compleanno)

12° anno si intende da 11 anni e 1 giorno (11° compleanno) fino a 11 anni e 364 giorni (12° compleanno)

11-18 anni si intende da 11 anni e un giorno (11° compleanno) fino ai 17 anni e 364 giorni (18° compleanno)

## Note

- 1- Dopo il compimento dei 7 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare di tipo adolescenziale-adulto (dTpa).
- 2- Gli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi booster di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa.
- 3- Per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche antiepatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.
- 4- In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (catch up) anche una ricerca attiva ed immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (mop up).
- 5- Dose singola. La somministrazione a 11-18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia.
- 6- Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 3 dosi. Vaccino bivalente (contro i genotipi 16 e 18 di HPV): 0, 1 e 6 mesi; vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0, 2 e 6 mesi.
- 7- Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di un mese l'una dall'altra.

# PNPV 2012-2014

## Altri capitoli

---

- **Le vaccinazioni indicate per i soggetti ad alto rischio**
  - MPR
  - Flu
  - HBV
  - TBE
  - Hib
  - Varicella
  - HAV
  - Meningo
  - Pneumo
- **Le vaccinazioni per gli operatori sanitari**
  - HBV
  - MPR
  - BCG
  - Flu
  - Varicella
  - Pertosse
- **Indicazioni per l'emanazione di atti e documenti attuativi**

# Calendario Vaccinale per la Vita

## SItI-FIMMG-FIMP

### 2012

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese		6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV					
Epatite B	Ep B- EpB*	Ep B	Ep B*		EpB					3 Dosi Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) - 4 Dosi Post. Esposizione (0, 2, 6 settimane + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente. (0,1,2,12)			
Hib		Hib	Hib		Hib								
MPRV o MPR+V					MPRV o MPR+V				MPRV o MPR+V	MPR**** o MPR+V^	2 dosi MPR**** +V (0-4/8 settimane)		
Pneumococco		PCV13	PCV13		PCV13		PCV13^^	PCV13/PPV23 (vedi note)			PCV13		
Meningococco					Men C§				MenACWYconiugato		1dose		
HPV										HPV°	3 dosi fino a età massima in scheda tecnica		
Influenza				Influenza°°						1 dose all'anno		1 dose all'anno	
Rotavirus		Rotavirus#											
Epatite A							EpA##			EpA##	2 dosi (0-6-12 mesi)		

     Vaccinazione raccomandata per l'età   
      Vaccinazione raccomandata per "rischio"   
      Vaccinazione indicata per l'età

# In conclusione....

## Principali fattori di cui bisogna tener conto nella formulazione del calendario vaccinale

### Epidemiologici

- ❖ Età tipica di acquisizione della malattia (l'immunizzazione deve avvenire prima dell'esposizione al rischio)
- ❖ Eventuali complicazioni della malattia secondo le età
- ❖ Effetti collaterali del vaccino secondo le età

### Immunologici

- ❖ Maturità del sistema immunitario
- ❖ Clearance degli anticorpi di origine materna
- ❖ Numero di dosi e relativi intervalli richiesti per ottenere una risposta protettiva
- ❖ Durata della protezione conferita dal vaccino

### Pratici

- ❖ Numero di vaccini da inserire nel calendario e di sedute vaccinali
- ❖ Disponibilità di vaccini "combinati" e di possibili co-vaccinazioni
- ❖ Organizzazione della somministrazione e registrazione dei vaccinazioni (efficienza del Dipartimento di Prevenzione)



# Calendario Vaccinale per la Vita 2014 (SItI, SIP; FIMP, FIMMG)

Vaccino	Ogg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇒	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV					
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)			
Hib		Hib		Hib			Hib									
Pneumococco		PCV13		PCV13			PCV13	PCV13^^			PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13			
MPRV							MPRV				MPRV					
MPR							MPR				oppure MPR + V	MPR	oppure MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Varicella								V								
Meningococco C							Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato				MenACWY coniugato 1dose				
Meningococco B		Men B	Men B		Men B		Men B	Men B								
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino a 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

**Note:**

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

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

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

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

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

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

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

^) Soggetti anamnesticamente negativi per varicella. Somministrazione di due dosi di vaccino a distanza di  $\geq 1$  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 PCV13 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. Per accelerare la campagna di prevenzione, è raccomandata una strategia multi coorte nelle femmine, estensione a una coorte di adolescenti maschi, e comunque il co-pagamento (*social-price*) per le categorie senza offerta gratuita.

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

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

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

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



## Calendario Vaccinale per la Vita 2014: cambiamenti dalla versione precedente (colore)

Vaccino	Ogg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV					
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: <i>Pre Esposizione</i> (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: <i>Post Esposizione</i> (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o <i>Pre Esposizione imminente</i> (0, 1, 2, 12)			
Hib		Hib		Hib			Hib									
Pneumococco		PCV13		PCV13			PCV13	PCV13^^			PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13			
MPRV								MPRV			MPRV					
MPR								MPR			oppure MPR +	MPR	oppure MPR +	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Varicella									V		+	V				
Meningococco C								Men C MenACWY coniugato	Men C MenACWY coniugato			MenACWY coniugato 1dose				
Meningococco B			Men B	Men B		Men B		Men B	Men B							
HPV												HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino a 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)			

Raccomandazioni presenti nella precedente versione  
 Le novità

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



Associazioni per le quali esiste documentazione scientifica che dimostra l'assenza di interferenze sul profilo di tollerabilità e sull'immunogenicità dei prodotti somministrati singolarmente

	HEXA	DTaP	dTap	IPV	MPR	VAR	PCV	MENC	HPV	ROTA	HBA	FLU	HBV	T
HEXA					X		X	X		X		X		
DTaP						X						X		
dTap														
IPV														
MPR	X						X	X				X		
VAR		X			X		X					X		
PCV	X				X	X		X		X		X		
MENC	X				X		X					X		
HPV													X	
ROTA	X						X							
HBA													X	X
FLU	X	X		X	X	X	X	X					X	X
HBV									X		X	X		
T											X	X		

HEXA: vaccino esavalente DTaP-HBV-polio-Hib

dTap: vaccino difterite-tetano-pertosse acellulare adulti

MPR: vaccino morbillo-parotite-rosolia

PCV: vaccino pneumococco coniugato

HPV: vaccino papillomavirus

HBA: vaccino epatite A

HBV: vaccino epatite B

DTaP: vaccino difterite-tetano-pertosse acellulare bambini

IPV: vaccino poliomielite inattivato

VAR: vaccino varicella

MENC: vaccino meningococco C coniugato

ROTA: vaccino rotavirus

FLU: vaccino influenza

T: vaccino tetano

---

**.....Per l' attivazione della memoria immunologica, intervalli superiori a quelli stabiliti dal calendario non modificano la risposta immunitaria sia verso i vaccini vivi attenuati che i vaccini inattivati, che richiedono più di una dose per completare l' immunizzazione primaria. Analogamente un ritardo nell' esecuzione dei richiami non sembra modificare la risposta anticorpale.**

**Sulla base delle conoscenze attuali (Atkinson WL et al, 2004) e dell' esperienza di altre Amministrazioni Sanitarie (statunitensi e inglesi in primo luogo) (CDC, 1994 e 2002; American Academy of Pediatrics, 1994), l' interruzione anche prolungata della serie d' inoculazioni della vaccinazione primaria, come un ritardo nell' esecuzione di un richiamo, non comporta la necessità di ricominciare da capo la schedala vaccinale.**