

Il problema dei richiami vaccinali

G. Gabutti

Università degli Studi di Ferrara

**4° CORSO DI PERFEZIONAMENTO
'VACCINI E STRATEGIE DI VACCINAZIONE'**

Direttore: Dott. Sandro Giuffrida

I Modulo : 5-6 maggio 2017 Grand Hotel De La Ville , Villa San Giovanni (RC)

II Modulo: 8-9 settembre 2017 Hotel Excelsior Reggio Calabria

G. Gabutti

Dip. di Scienze Mediche – Università di Ferrara, Italia

GG ha ricevuto grant da parte di Sanofi Pasteur MSD, GSK Biologicals SA, Novartis, Crucell/Janssen, Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD Italia e Sequirus per partecipazione ad advisory boards, expert meetings, per essere stato relatore e/o organizzatore di congressi/convegni e come responsabile di UO nell'ambito di trial clinici.

PNPV 2017-2019

- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti dTpa negli adolescenti (5° dose), (range 11-18 anni);
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti Poliomielite in una coorte di adolescenti (5° dose) (range 11-18 anni), con la gradualità indicata nella soprastante tabella;

Fascia di età	Vaccinazioni	Obiettivo di copertura vaccinale		
		2017	2018	2019
I anno di vita	Meningo B	$\geq 60\%$	$\geq 75\%$	$\geq 95\%$
	Rotavirus	$\geq 60\%$	$\geq 75\%$	$\geq 95\%$
II anno di vita	Varicella (1° dose)	$\geq 60\%$	$\geq 75\%$	$\geq 95\%$
5-6 anni di età	Varicella (2° dose)	$\geq 60\%$	$\geq 75\%$	$\geq 95\%$
Adolescenti	HPV (semplici 44 anni)	$\geq 60\%$	$\geq 75\%$	$\geq 95\%$
	IPV	$\geq 60\%$	$\geq 75\%$	$\geq 90\%$
	meningo tetraivalente ACWY135	$\geq 60\%$	$\geq 75\%$	$\geq 95\%$
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%
	Zoster	20%	35%	50%

PNPV 2017-2019

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇔	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV					
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)
MPRV								MPRV			MPRV					(6)
MPR								oppure MPR			oppure MPR					(5)
Varicella								+			+					(6)
Meningococco C								Men C ⁵				Men ACWY coniugato				(7)
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV												HPV ⁶ : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)			(8)	
Influenza															1 dose all'anno	(9)
Herpes Zoster															1 dose#	(10)
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A																(11)

*** 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.

Vaccinazioni per soggetti ad aumentato rischio (per i dettagli si rimanda alle apposite sezioni del presente Piano)

(1) dTpa: numero di dosi a seconda che si tratti di ciclo di base o di booster; per le donne, al terzo trimestre di ogni gravidanza (idealmente 28a settimana)

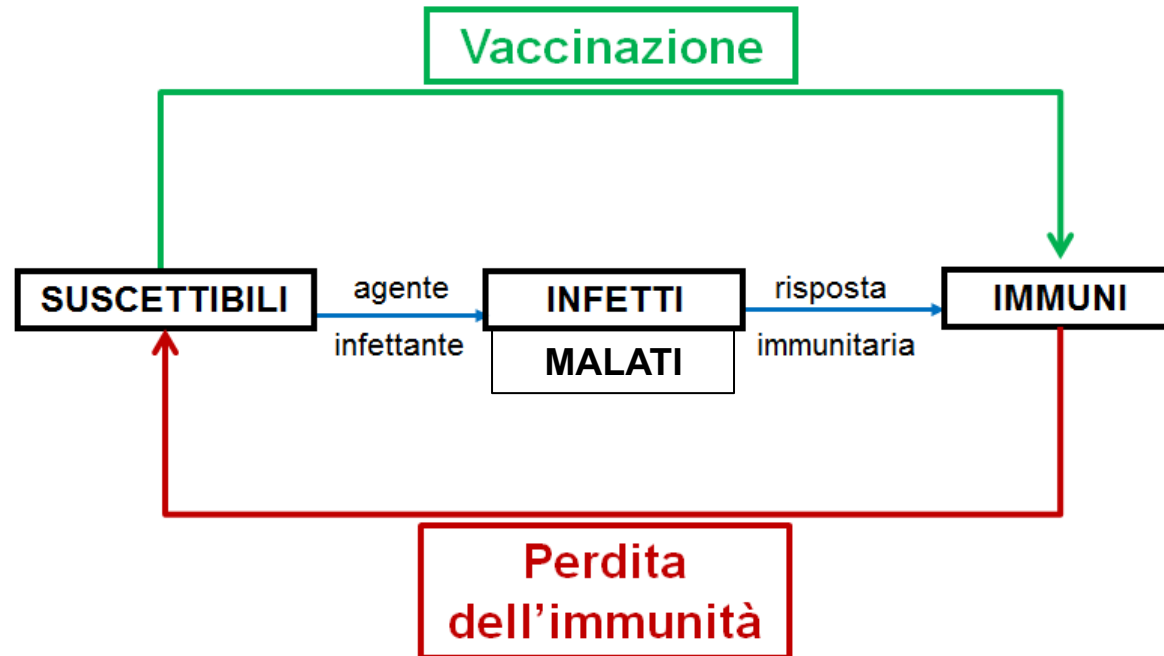
L'analisi dei dati epidemiologici disponibili, non solo in Italia ma anche a livello internazionale, ha progressivamente dimostrato quale sia l'impatto degli interventi vaccinali adottati nel corso degli anni.

A prescindere dal raggiungimento dei livelli di copertura desiderati, ogni intervento vaccinale modifica l'epidemiologia dei diversi agenti etiologici (riduzione della morbosità e, generalmente, della circolazione degli agenti infettivi).

Necessità di indicazioni sui richiami

- **Durata della protezione conferita dalla vaccinazione**
- **Annullamento o riduzione dei booster naturali**

Dinamiche dell'interazione ospite-parassita



La vaccinazione ha l'obiettivo di rendere immuni i soggetti suscettibili evitando loro l'infezione e la malattia. In alcuni casi la protezione immunitaria non è di lunga durata e i soggetti, pur immunizzati con successo, ritornano ad essere nuovamente suscettibili dopo un certo tempo.

L'obiettivo di mantenere elevata nel tempo la protezione immunitaria conferita dalle vaccinazioni dell'infanzia era già presente nel Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 e nel PNPV 2012-2014 in cui si sottolineava come esistessero indicazioni per l'utilizzo di richiami vaccinali (booster) per **tetano, difterite, pertosse ed anche per **poliomielite**, iniziando dall'età prescolare, per evitare la creazione di coorti di soggetti parzialmente o totalmente suscettibili, individuando due momenti di intervento:**

- 5-6 anni (per tetano, difterite, pertosse e poliomielite).**
- 11-15 anni (per tetano, difterite e pertosse).**

La distinzione tra calendari vaccinali dell'infanzia, dell'adolescente, dell'adulto e dell'anziano è ormai superata ed occorre ragionare nei termini di un unico calendario vaccinale che copre le diverse fasi della vita.

L'adozione di interventi vaccinali ben organizzati e condotti a livello capillare nella popolazione ha permesso di raggiungere risultati fondamentali nella lotta nei confronti di molte malattie infettive, modificando in modo sostanziale l'epidemiologia delle patologie e la circolazione degli agenti etiologici.

E oggi, quali sono i nostri obiettivi?

- **Consolidare i successi raggiunti**
- **Valutare le conseguenze della pressione immunologica esercitata con la vaccinazione sugli agenti patogeni**
- **Garantire la continuità vaccinale.**

L'infanzia (5-6 anni)

L'epoca dell'entrata nella scuola elementare è il momento per il richiamo delle vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite, che può essere effettuata preferenzialmente con vaccini combinati.

L'adolescenza (11-18 anni)

L'adolescenza è un momento molto importante sia per la somministrazione di richiami di vaccinazioni già effettuate nell'infanzia, sia per nuove vaccinazioni da effettuare elettivamente in questo periodo della vita. È raccomandata per tutti gli adolescenti l'immunizzazione contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite utilizzando vaccini combinati con dosaggi antigenici previsti per l'adulto.

L'età adulta (19-64 anni)

Nel corso dell'età adulta è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione difterite-tetano-pertosse con dosaggio per adulto, che deve essere offerta in modo attivo, trovando anche le occasioni opportune per tale offerta (es. visite per il rinnovo della patente di guida, visite per certificazioni effettuate presso il medico di medicina generale, etc.).

Le donne in età fertile

Di grande rilievo è anche la vaccinazione durante la gravidanza contro difterite, tetano, pertosse. Infatti, la pertosse contratta nei primi mesi può essere molto grave o persino mortale, la fonte di infezione può essere spesso la madre, e la protezione conferita passivamente da madri infettate da bacillo della pertosse o vaccinate molti anni prima è labile e incostante. Per tali motivi vaccinare la madre nelle ultime settimane di gravidanza consente il trasferimento passivo di anticorpi in grado di immunizzare il neonato fino allo sviluppo di una protezione attiva da vaccinazione del bambino. Il vaccino si è dimostrato sicuro sia per la donna in gravidanza, sia per il feto.

Le vaccinazioni per soggetti a rischio per esposizione professionale

Vaccinazione anti-pertosse (dTaP)

I soggetti a stretto contatto con neonati e bambini sono a rischio di contrarre la pertosse, ma anche soprattutto di trasmettere questa infezione a bambini nella prima fase di vita (quindi non ancora immunizzati). In particolare, diversi studi hanno dimostrato come gli operatori sanitari siano ad alto rischio di contrarre la pertosse, e che la trasmissione all'interno di strutture sanitarie di questi patogeni ponga un rischio sostanziale di severe patologie nosocomiali, in particolare nei neonati e negli immunocompromessi. Pertanto, per la protezione del neonato è consigliabile un richiamo con dTaP per:

- gli operatori dei reparti coinvolti nell'assistenza al neonato
- gli operatori degli asili nido
- tutte le altre figure che accudiscono il neonato.

Le priorità

1. Mantenere lo stato polio free

Nel 2002 l'Italia ha ottenuto la certificazione ufficiale di Paese libero da polio e la malattia è stata ufficialmente dichiarata eradicata dalla regione europea dell'OMS, compiendo tutti gli sforzi necessari per contribuire a raggiungere l'obiettivo di eradicazione concordato con la Risoluzione WHA41.28 "Eradicazione Globale della polio entro l'anno 2000", approvata nel 1988, durante la 41^a Assemblea Mondiale della Sanità.


Alcuni fattori rendono, ancora oggi, il nostro Paese particolarmente suscettibile alla minaccia di reintroduzione di poliovirus selvaggi, in particolare il flusso migratorio anche da Paesi con polio endemica o con epidemie in corso. È noto, infatti, che soggetti infetti asintomatici (cento volte più frequenti dei casi manifesti di polio) possono eliminare virus vivo, con le feci, fino a sei settimane dopo l'infezione.

Sulla base di quanto descritto, è importante che il "mantenimento dello stato *polio-free*" sia individuato tra le priorità del presente Piano e che sia dato tutto il sostegno adeguato alle azioni necessarie, incluse la sorveglianza della paralisi flaccida acuta e la sorveglianza ambientale, perché siano azioni routinarie solidamente comprese e valorizzate nel nostro Sistema Sanitario, per il ruolo svolto nel garantire la salute pubblica.

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

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

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**	dTPaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni			
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV					
Epatite B	EpB - EpB*	EpB		EpB*			EpB						4 Dosi: Post Esposizione (0, 1, 2, 6 mesi) + 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 + 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 1 dose				
Meningococco B		Men B	Men B	Men B			Men B	Men B				Men B	Men B			
HPV												HPV: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino ad età massima in scheda tecnica				
Influenza							Influenza**					1 dose all'anno	1 dose all'anno			
Herpes Zoster															1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus##														
Epatite A											EpA###	EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)			

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

***) 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.

Calendario Vaccinale per la Vita 2016: 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 e in gravidanza			
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EpB - EpB*	EpB		EpB*			EpB					4 Dorsi: Post Esposizione (0, 1, 2 mesi) + 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	M P P P U R E M P R + 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 1 dose				
Meningococco B		Men B	Men B		Men B		Men B	Men B			Men B	Men B			
HPV											HPV*: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino); fino ad età massima in scheda tecnica				
Influenza							Influenza**				1 dose all'anno	1 dose all'anno			
Herpes Zoster														1 dose#	
Rotavirus		Rotavirus## (da 6° settimana di vita)													
Epatite A									EpA###		EpA###	2 dosi (0-6-12 mesi)			

Raccomandazioni presenti nella precedente versione

Le Novità

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

Vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse

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

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

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

La tempistica con la quale il vaccino dTpa va somministrato, è ogni 10 anni per tutta la vita, ma la prima dose viene raccomandata a 12 anni, cioè 7-8 anni dopo la quarta dose di vaccino DTPa. Si tratta di un vaccino che può essere usato solo come richiamo. Gli adulti con anamnesi incerta per una serie completa di vaccinazione primaria con vaccini contenenti anatossina difterica e anatossina tetanica dovrebbero iniziare o completare una serie di vaccinazione primaria. In soggetti mai vaccinati o in assenza di opportuna certificazione vaccinale, usare il vaccino dT per le prime due dosi, il vaccino dTpa per la terza dose. Se un soggetto ha effettuato in maniera corretta la vaccinazione di base è sufficiente una dose di richiamo anche se sono trascorsi più di 10 anni dall'ultima dose.

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

La visita per il rinnovo della patente rappresenta una occasione opportuna temporalmente congrua (cadenza decennale) e sincrona col richiamo vaccinale che potrebbe essere utilizzata per incrementare la pratica della vaccinazione.

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

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

Vaccinazione contro la poliomielite

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

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

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

Garantire la continuità vaccinale

Consiste nel garantire nel tempo la protezione di un soggetto vaccinato con successo ma esposto a nuovi rischi di acquisizione di infezione e/o malattia a causa:

- della non persistenza della protezione immunitaria indotta dalla vaccinazione**
- della ridotta possibilità di richiami (booster) naturali**
- della reintroduzione da aree endemiche di patogeni ormai eliminati nel nostro territorio**

DPR 7 novembre 2001, n. 464

Il quarto comma dell'articolo 2 del DPR 7 settembre 1965, n. 1301 è sostituito dal seguente:

a) le rivaccinazioni, mediante somministrazione di anatossina tetanica, eventualmente in combinazione con l'anatossina difterica e/o con altri antigeni, vengono eseguite a periodi intervallari di 10 anni

b) nei nuovi nati e nei soggetti in età pediatrica che inizino la vaccinazione antitetanica prima del compimento del 7° anno di vita (6° anno di età), la prima rivaccinazione viene eseguita, mediante somministrazione di anatossina tetanica, eventualmente in combinazione con anatossina difterica e/o con altri antigeni, a distanza di 4-5 anni dall'ultima dose del ciclo primario di vaccinazione; i successivi richiami vengono eseguiti a periodi intervallari di 10 anni.

Garantire la continuità vaccinale

Una elevata compliance ai richiami è correlata ad una serie di importanti fattori propri del vaccino da utilizzare:

- **tollerabilità**
- **efficacia**
- **numero di iniezioni**

Necessità di indicazioni sui richiami

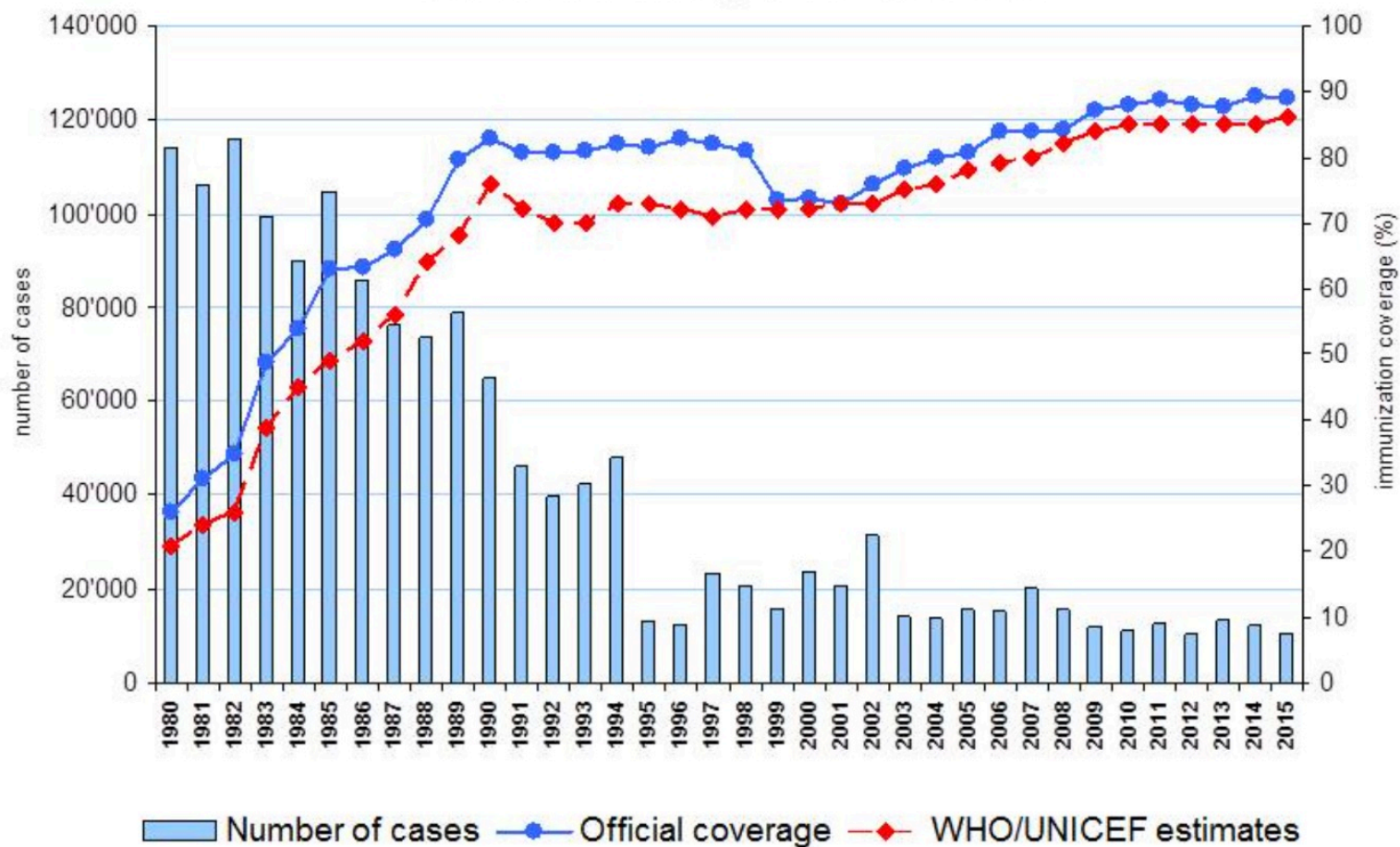
	Protezione immunitaria di lunga durata	Riduzione o annullamento dei booster naturali	Possibilità di reintroduzione di agenti selvaggi
TETANO	NO	<u>na</u>	na
DIFTERITE	NO	SI	SI
PERTOSSE	NO	SI	<u>na</u>
POLIOMIELITE	?	SI	SI

na: non applicabile

Tetano

- Il tetano è la sola malattia infettiva prevenibile con vaccino non contagiosa. Non vale quindi il concetto di *herd immunity*.
- La tossina tetanica, neurotrofa, è estremamente potente: dose letale <2,5 ng/kg. Viene prodotta da *Clostridium tetani*.
- Inoltre l'aver contratto il tetano, malattia legata all'estrema tossicità della tossina, non conferisce immunità; quindi anche i pazienti che sopravvivono alla malattia devono essere immunizzati.

Total tetanus global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2015



Source: WHO/IVB database, 2016
 194 WHO Member States.
 Data as of 18 November 2016

2015 global figures

10'337 reported cases
72'600 estimated deaths in <5 years (in 2011)
86% estimated DTP3 coverage



Key facts

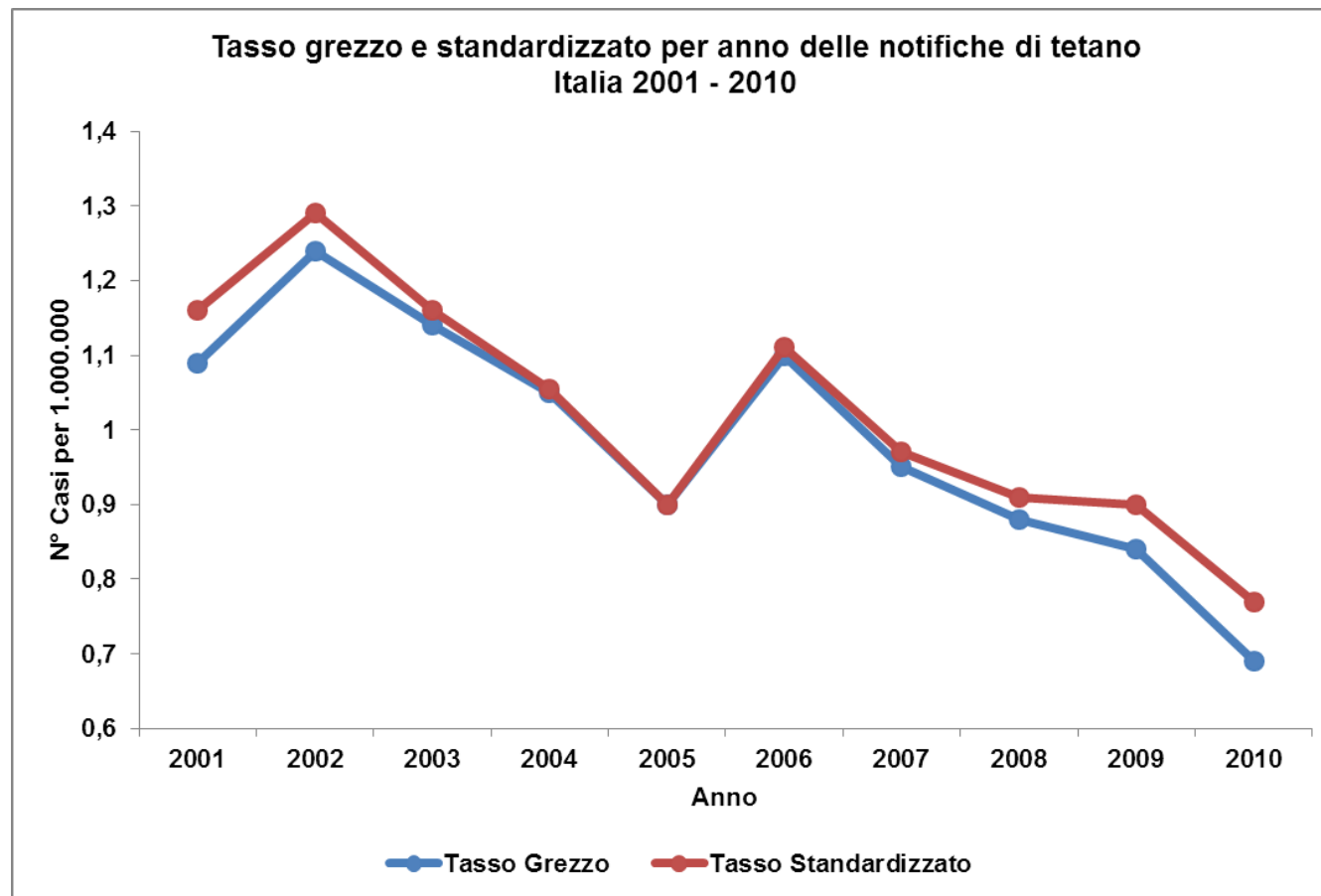
- In 2014, 84 cases of tetanus, including 48 confirmed cases, were reported to TESSy.
- The notification rate was 0.02 cases per 100 000 population, slightly lower than in previous years.
- Adults aged 65 and above were the most affected age group.
- Cases tended to occur more in warmer months when outdoor activity is higher.
- The current epidemiology of tetanus in the EU/EEA may be explained by a lack of vaccination or waning immunity in older populations.
- Due to the severity of tetanus, there is a need to maintain high vaccination coverage in all age groups and to implement catch-up/booster strategies in countries with higher rates of disease.

Due to its severity, tetanus poses a risk to unvaccinated people. There is a need to **maintain high vaccination rates in all age groups and to implement catch-up/booster strategies** in countries with higher rates of disease.

See more at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tetanus/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.XGwqX4qy.dpuf>

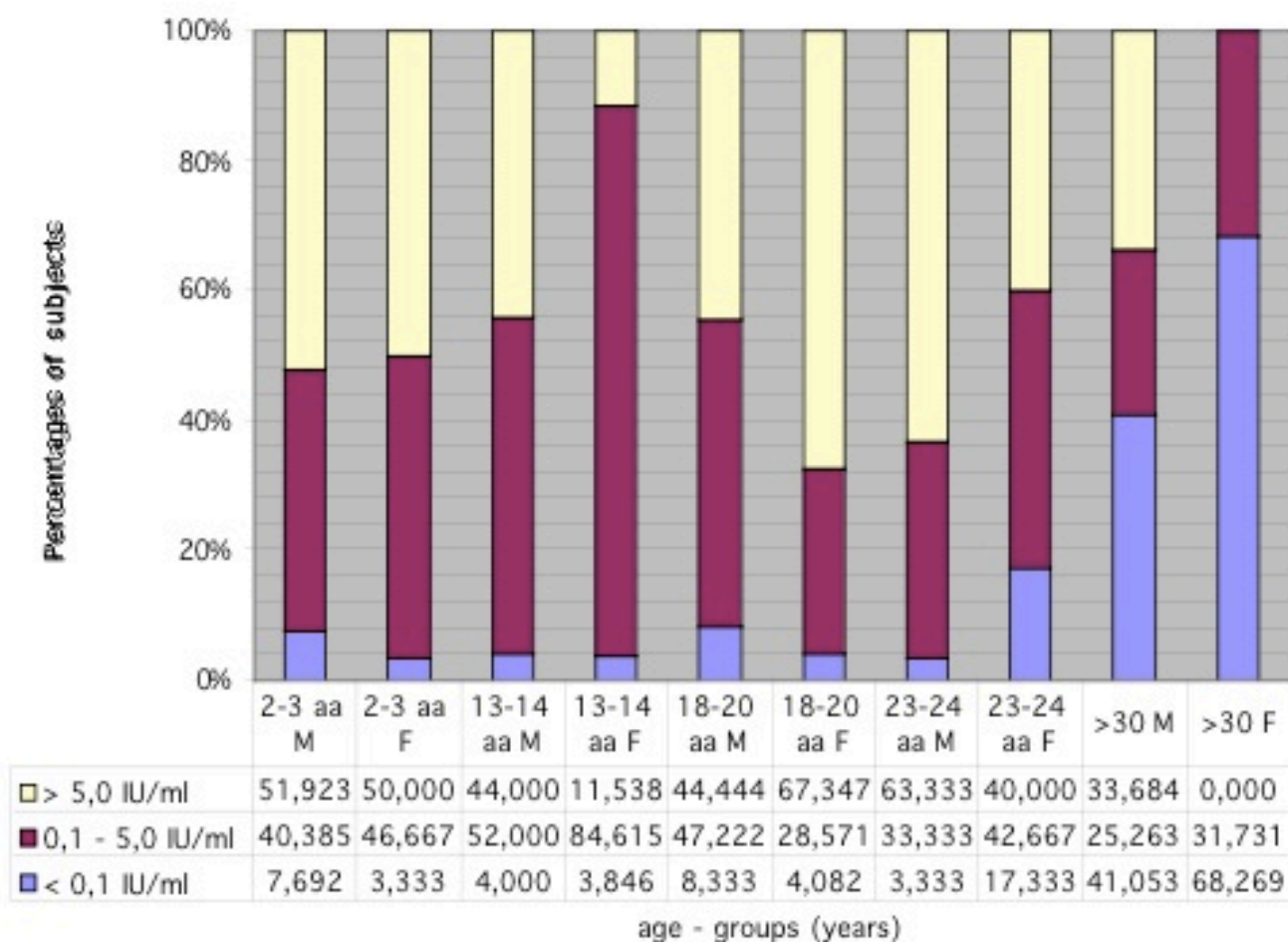
Il tasso standardizzato d'incidenza del tetano in Italia è calato nel corso degli anni (da 1,16 nel 2001 a 0,69/1.000.000 nel 2010).

I soggetti over 65 sono i più colpiti (80,2% dei casi).



modificato da: Filia A et al. *Vaccine* 2014; 32: 639-44

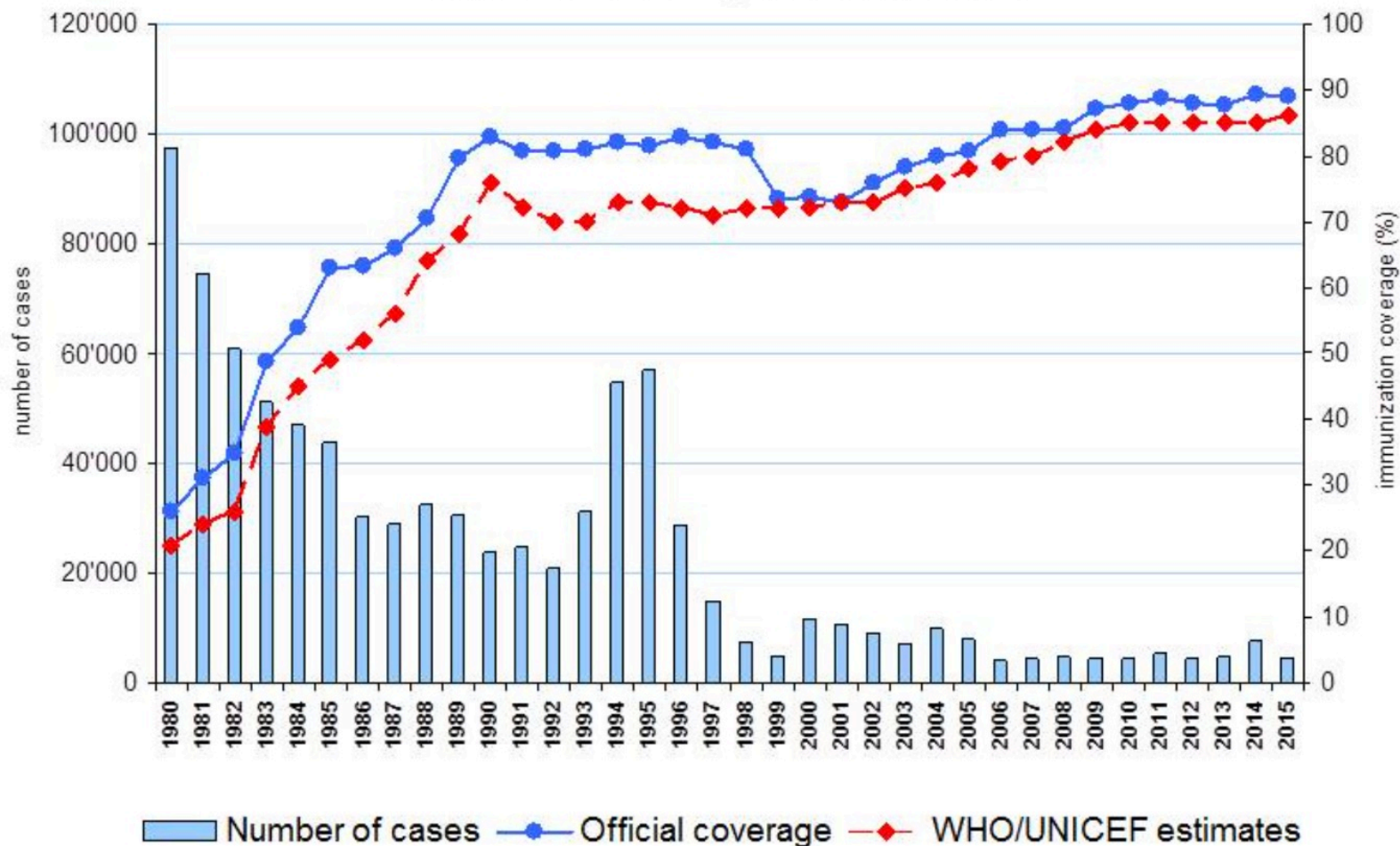
Sieroepidemiologia per Tetano in Italia



Difterite

- La tossina difterica è il principale fattore di virulenza del *C. diphtheriae*.
- Il gene per la tossina difterica è presente in corinefagi specifici; ceppi di *C. diphtheriae* non tossigenici possono acquisire la capacità di produrre tossina per conversione fagica.

Diphtheria global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2015



Source: WHO/IVB database, 2016
 194 WHO Member States.
 Data as of 18 November 2016

2015 global figures

4'530 reported cases
86% estimated DTP3 coverage
28% of countries reached $\geq 80\%$ DTP3 coverage in all districts



Difterite

L'introduzione del vaccino ed il suo utilizzo su larga scala hanno determinato:

- **riduzione della diffusione della difterite a livello clinico.**
- **riduzione dei soggetti portatori di *C. diphtheriae*, potenziali reservoir della malattia.**

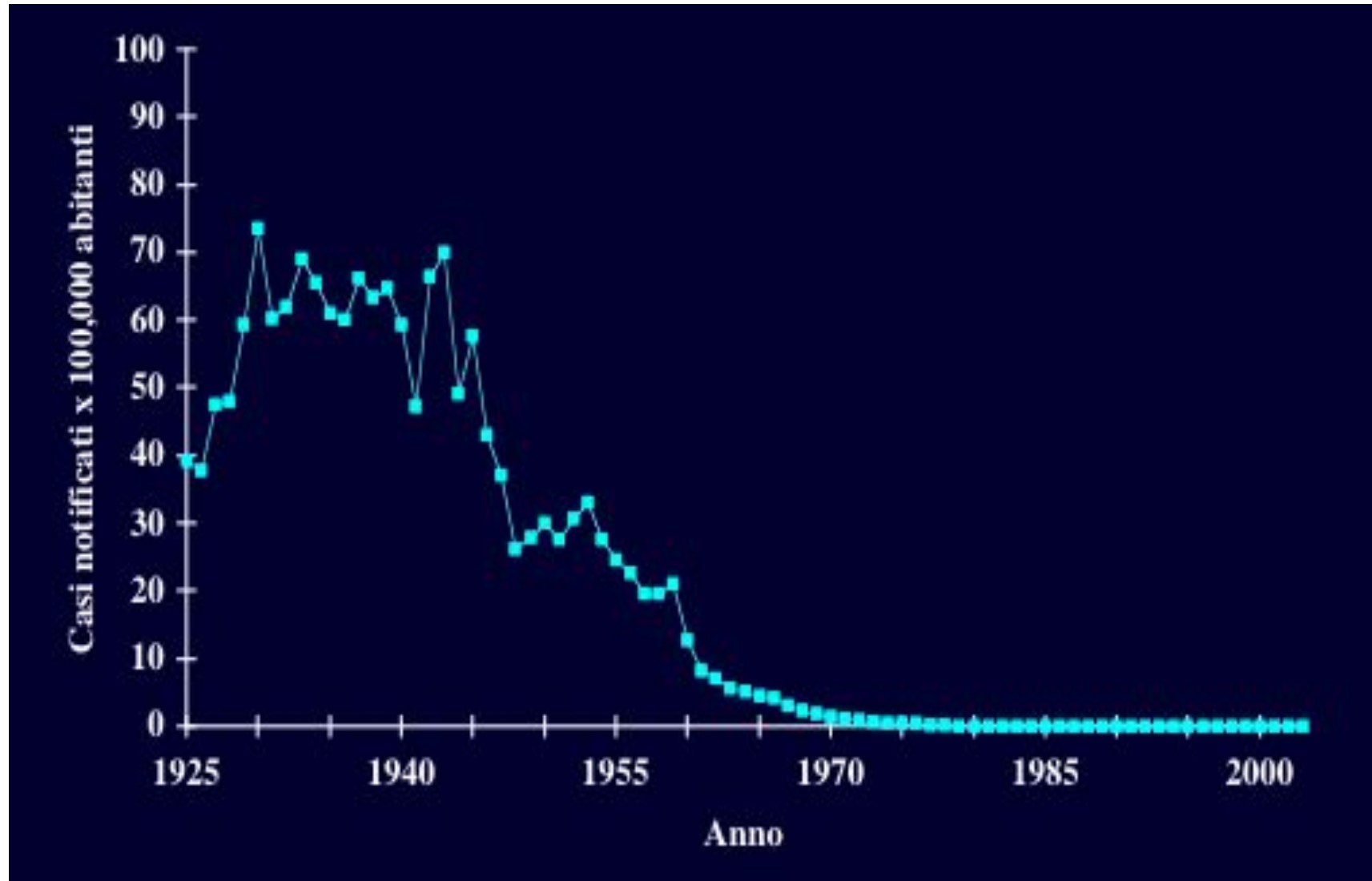
Key facts

- In 2014, 38 cases of diphtheria were reported to TESSy, 35 of which were laboratory confirmed as due to *C. diphtheriae* or *C. ulcerans*.
- Adults and elderly were the most affected.
- The majority of the cases were not vaccinated or the vaccination status was reported as unknown.
- Latvia was the only country in the EU to report indigenous cases.
- High vaccination coverage must be sustained to prevent diphtheria cases.

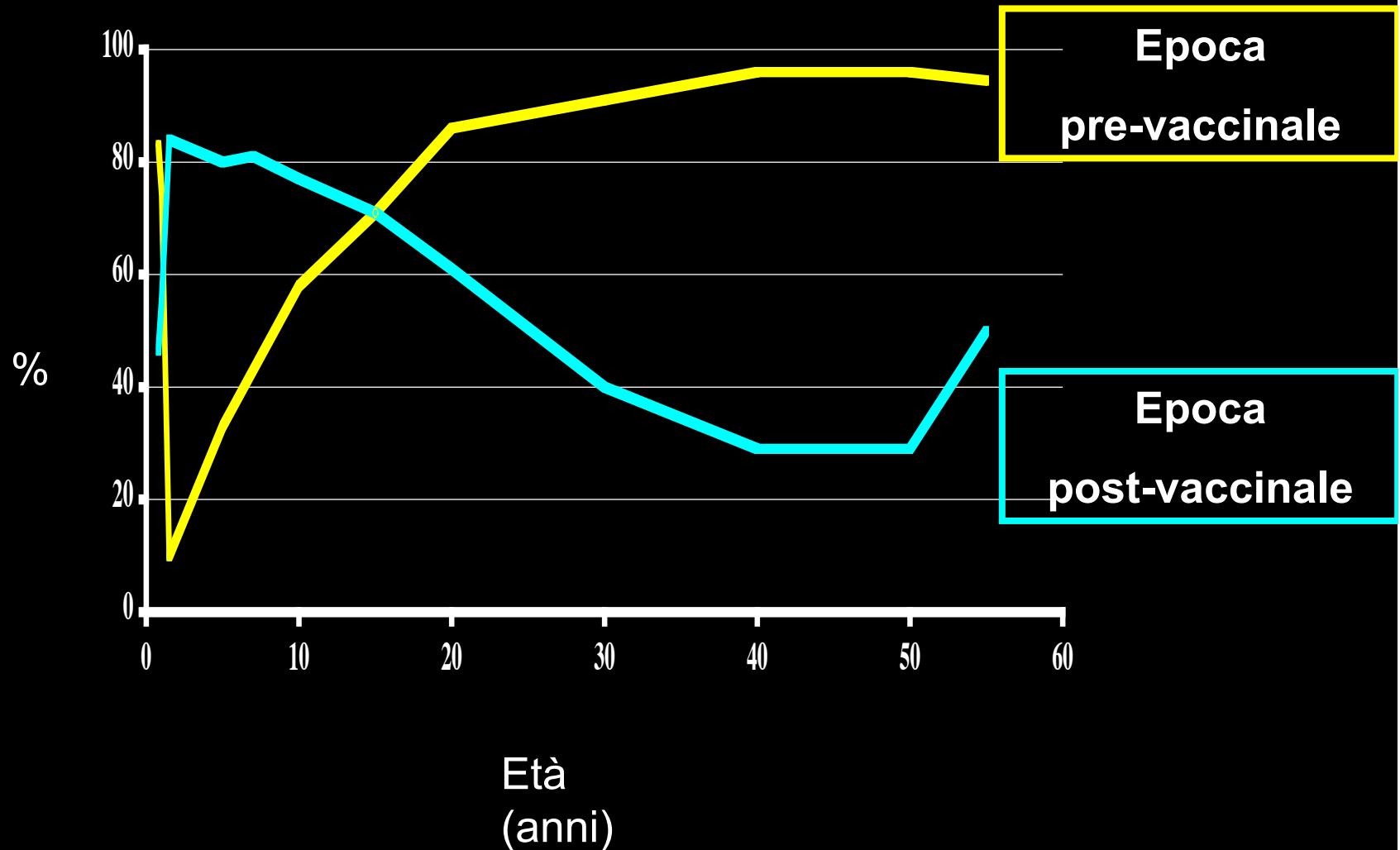
Maintaining high vaccination coverage in the population is critical, and measures should be taken to improve vaccination coverage rates in under-vaccinated populations and certain risk groups (e.g. travellers planning to go to endemic areas and contacts of unvaccinated travellers returning from endemic areas, overcrowded closed groups of people under poor hygienic conditions, unvaccinated clusters and the elderly [6]. Particular attention should also be given to revaccination of healthcare and social workers due to waning immunity, revaccination of adult population against diphtheria every 10 years might be considered [9].

See more at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/diphtheria/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.3ve2LtAl.dpuf>

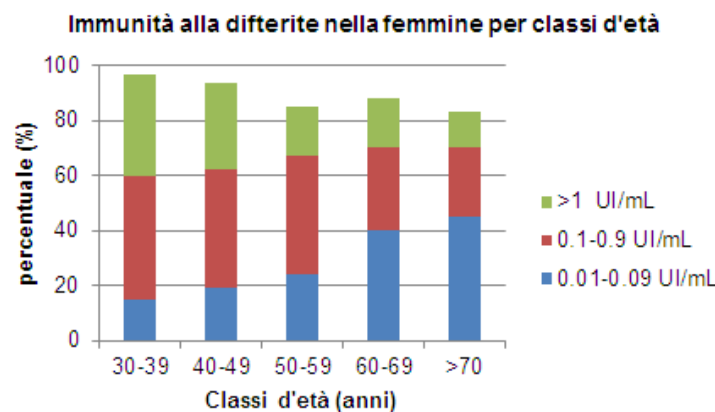
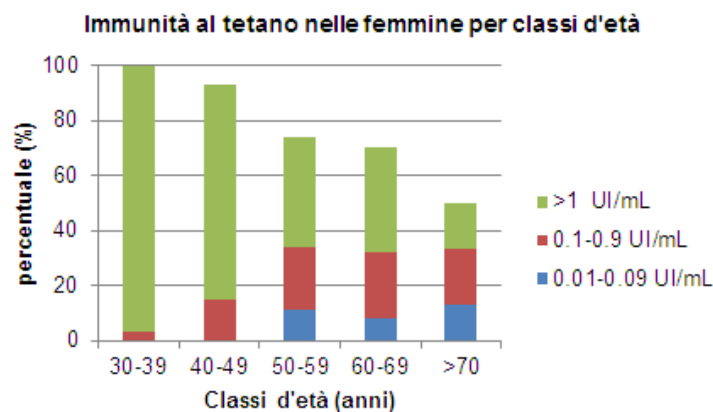
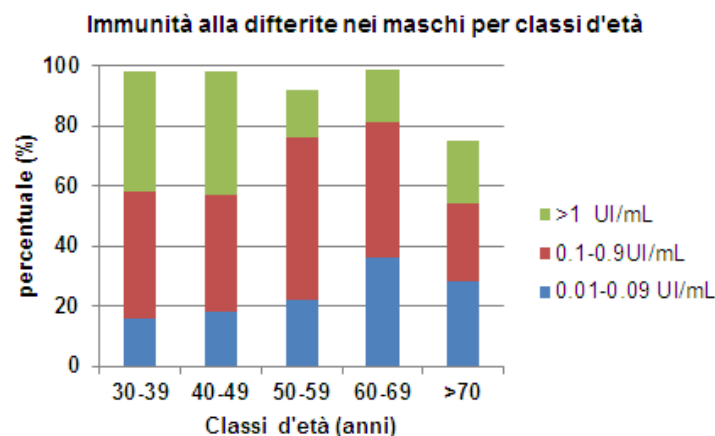
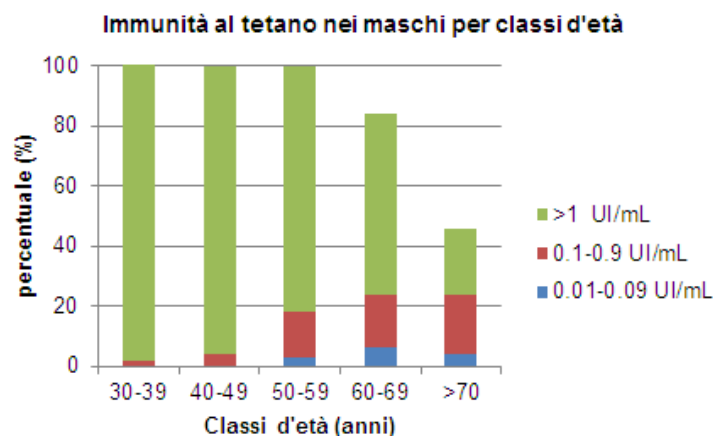
Difterite: morbosita' in Italia (1925-2003)



Andamento sieroepidemiologico per difterite in epoca pre- e post-vaccinale

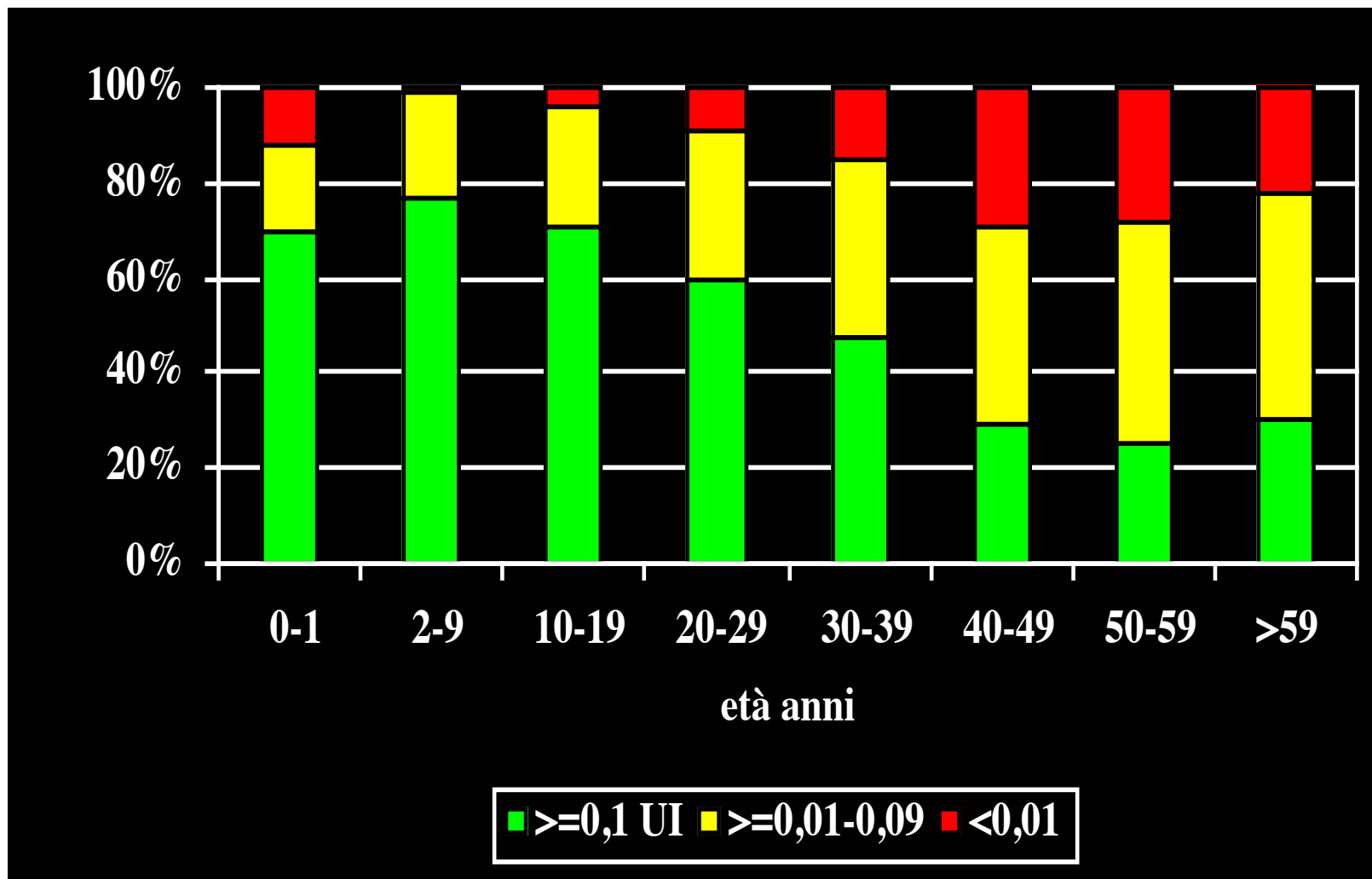


La vaccinazione antidifterica non conferisce immunità permanente dal momento che, analogamente a quanto accade per il tetano, gli anticorpi antitossina, che determinano la protezione, diminuiscono con l'avanzare dell'età.



modificato da Olander RM et al. Vaccine 2009; 27: 5295–8

Sieroprevalenza per Difterite in Italia 1996/97



OMS: Rischio se $>10\%$ di bambini e $>25\%$ di adulti non protetti

Pertosse

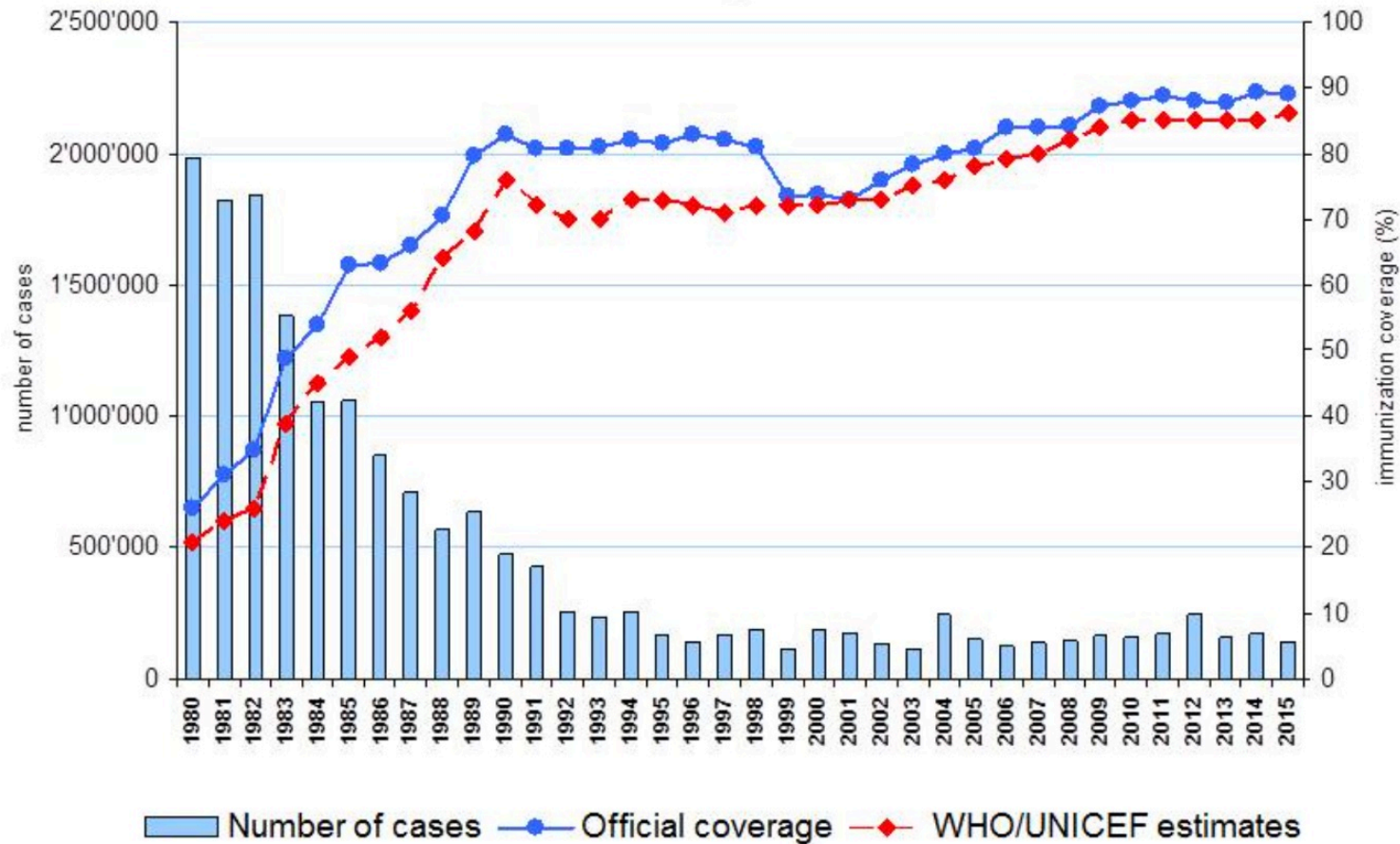
L'immunità contro la pertosse, sia essa naturale o acquisita con la vaccinazione, non dura per tutta la vita e tende a decadere dopo circa 10 anni.

Gli anticorpi prodotti verso i diversi antigeni della *B. pertussis* hanno un ruolo fondamentale nella protezione dalla malattia.

Tuttavia, attualmente non si conoscono livelli anticorpali, contro un singolo antigene o una combinazione di antigeni, correlabili con certezza con la protezione clinica.

Anche l'immunità cellulo-mediata riveste un ruolo fondamentale nella protezione dall'infezione da *B. pertussis*.

Pertussis global annual reported cases and DTP3 coverage, 1980-2015



Source: WHO/IVB database, 2016
194 WHO Member States.
Data as of 18 November 2016



2015 global figures

142'512 reported cases
89'000 estimated deaths (2008)
86% estimated DTP3 coverage

Key facts

- In 2014, 40 727 cases of pertussis were reported to TESSy by 29 EU/EEA countries.
- The notification rate was 9.1 cases per 100 000 population, higher than in 2013, but lower than in the epidemic year of 2012.
- Germany provided data for the first time in 2014 and reported 12 339 cases (15.3 cases per 100 000 population).
- Age-specific rates were highest in <1-year-olds (51.6 cases per 100 000 population), followed by 10–14- (24.4 per 100 000) and 15–19-year-olds (19.7 per 100 000).
- Eighty-two percent of cases under one year of age were older than six months.
- The clinical presentation of pertussis in adolescents and adults can be mild and is often not recognised. This poses a transmission risk to infants who are too young to have completed the primary pertussis vaccination series.
- Vaccination strategies should be revisited in order to ensure the protection of infants; possible approaches include vaccination of pregnant women and adolescent and adult boosters.

Public health conclusions

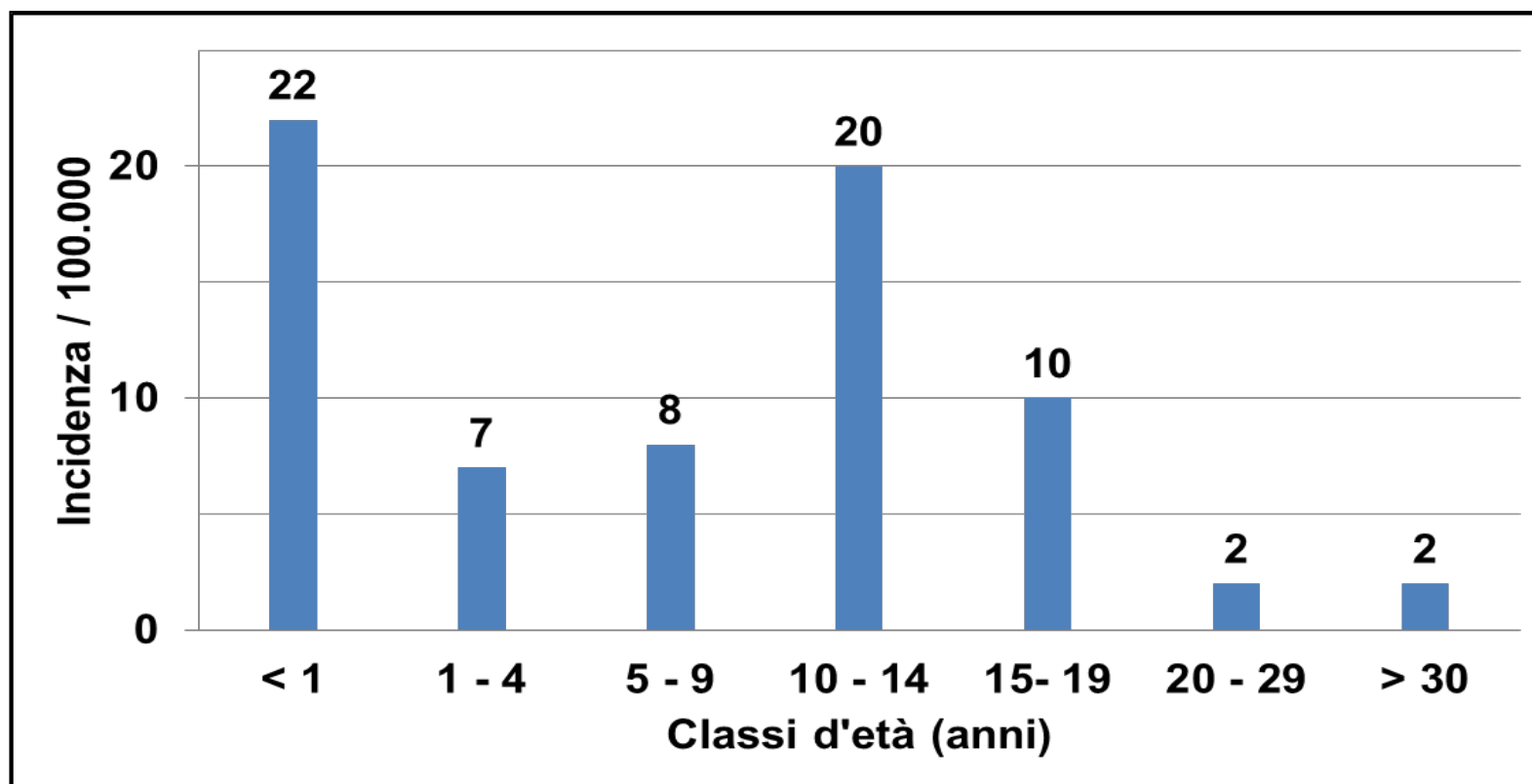
Pertussis is the least controlled of the vaccine-preventable diseases, and significant challenges remain to curb the recent resurgence of the disease in Europe. A **high vaccination coverage must be maintained to ensure direct protection of infants and young children**, the two groups which tend to show the most severe symptoms. The recent shortage of pertussis containing vaccines in Europe presents a considerable challenge to maintaining this coverage [10].

Outbreaks in areas of high vaccination coverage highlight that vaccination strategies may need to be revisited and that consideration should be given to adolescent and adult boosters as well as to vaccinations for healthcare workers and pregnant women. Some Member States already have included some of these policies in their national immunisation schedule.

Despite the increasing number of cases reported, it is likely that the burden in Europe is still considerably underestimated [3]. In order to accurately assess changes in the epidemiology over time and optimise disease control, it is important that we continue to improve the surveillance of pertussis, from clinical recognition to laboratory diagnosis. For example, there is a need for further dissemination and implementation of standard approaches to diagnostic confirmation of pertussis across European laboratories [11]. Steps towards standardisation have been taken by the European EuPertStrain and EUPert-LabNet groups, but need to be further promoted in all countries.

- See more at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/pertussis/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.jsApoG9x.dpuf>

Pertosse in Italia



La maggior parte dei casi si verificano durante il primo anno di vita e un secondo picco si ha in età adolescenziale espressione del calo della protezione immunitaria.

Pertosse

Poiché l'immunità indotta dal vaccino o dall'infezione naturale diminuisce sensibilmente nel corso degli anni (circa 10 anni), adolescenti e adulti giocano un ruolo importante nelle dinamiche dell'infezione.

I sistemi di sorveglianza hanno diverse limitazioni e la sottostima dei dati epidemiologici sulla pertosse negli adolescenti, giovani adulti e adulti è da attribuire alle caratteristiche cliniche aspecifiche e alla mancanza di conferma laboratoristica.

Pertosse

Bambini

Forme atipiche
Sottonotifiche
Definizione di caso
Mancate diagnosi
Scarsa conoscenza del medico

**Neonati
Lattanti
Adolescenti
Giovani adulti
Adulti
Anziani
Persone vaccinate**

Guris et al. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1230.

E. Pandolfi, UO Epidemiologia, Osp.
Bambino Gesù, Roma

Strategie di immunizzazione per pertosse

Per aumentare e mantenere alti livelli di coperture vaccinali, differenti strategie di immunizzazione sono state definite e/o già adottate in diversi Paesi europei. Queste strategie prevedono la vaccinazione di:

- Nuovi nati**
- Bambini in età pre-scolare**
- Adolescenti e adulti**
- Operatori sanitari**
- Operatori per l'infanzia**
- Donne in gravidanza**
- Cocoon strategy**

La prevenzione della pertosse richiede un approccio integrato.

RESEARCH PAPER

Why, when and for what diseases pregnant and new mothers “should” be vaccinated

Giovanni Gabutti^a, Giorgio Conforti^b, Alberto Tomasi^c, Parvanè Kuhdari^a, Paolo Castiglia^d, Rosa Prato^e, Silvia Memmini^f, Chiara Azzari^g, Giovanni Vitali Rosati^h, and Paolo Bonanni ^g

Table 1. Recommended immunizations in pregnancy.

Vaccine	Why	When
dTap	As with most inactivated vaccines and toxoids, pregnancy is not a contraindication for use of dTap.	Between the 27th and the 36th week of pregnancy.
Flu	WHO has identified pregnant women and infants as subjects at high risk for morbidity and mortality from influenza illness.	Inactivated influenza vaccines (QIV, TIV) can be used during all stages of pregnancy.

Legenda: dTap: Tetanus-diphtheria-pertussis combined vaccine (adult formulation); Flu: Influenza vaccine; TIV, inactivated trivalent flu vaccine; QIV, inactivated quadrivalent flu vaccine

Accordingly to most recent published data, no increased risk of adverse events among women who received Tdap vaccine during pregnancy or among their infants has been registered.

Pertussis vaccination during pregnancy has recently been recommended in both the USA and United Kingdom (UK) to prevent pertussis infection in infants. While there are no apparent safety concerns about the administration of dTap vaccine during pregnancy, there are only limited safety data available. Anyway, the administration of dTap vaccine during pregnancy seems to be an appropriate strategy for reducing the burden of pertussis in infants.

Even wound management could be an opportunity to administer a dTap booster. Unimmunized pregnant women should receive 3 doses of dT (recommended schedule: 0, 4 and 6–12 months). dTap vaccine should replace 1 dose of dT, preferably between 27th and 36th week of pregnancy.^{14,15}

Tempistica per la somministrazione di dTpa

Secondo le linee guida CDC, dTap può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica dell'ultima dose ricevuta di vaccino contenente il tossoide tetanico o difterico.

Poliomielite

La certificazione ottenuta anche a livello nazionale nel giugno 2002 si basava sulla consolidata assenza di casi clinici e di circolazione dei poliovirus selvaggi sia a livello umano che ambientale.

In questa situazione epidemiologica, la pressione immunologica esercitata mediante vaccinazione ha eliminato o ridotto enormemente la possibilità di booster naturali e quindi il livello degli anticorpi neutralizzanti della popolazione è progressivamente diminuito.

Poliomielite

L'utilizzo ormai esclusivo del vaccino inattivato IPV comporta un livello di protezione mucosale nettamente inferiore rispetto a quello presente nei soggetti che avevano ricevuto il ciclo completo o almeno 2 dosi di vaccino orale attenuato OPV.

PNV 2005-2007

“ Attualmente il problema dei richiami sussiste, oltre che per il tetano, per la difterite e la pertosse, ma vi sono indicazioni che anche la **poliomielite possa entrare nel novero.”**

Durata della protezione

Le informazioni sulla durata della protezione indotta dal vaccino IPV indicano che gli anticorpi circolanti persistono per decenni e probabilmente per l'intera vita.

A 5 anni, nella quasi totalità dei vaccinati dopo le prime 3-4 dosi, persiste la presenza di anticorpi.

Tuttavia, dal momento che i titoli anticorpali decrescono con il passare del tempo, in alcuni soggetti adulti i livelli anticorpali possono essere non titolabili

Da uno studio svedese si è osservato che in una coorte di 250 giovani adulti (18 anni), che avevano ricevuto tre dosi di IPV nell'infanzia con una ulteriore dose booster tra i 6 e i 10 anni di età, la presenza di anticorpi era rilevabile nella totalità dei casi.

POLIO IN NUMBERS

Wild poliovirus in 2017

- Global Total: 3 (2) ↑
- Global WPV1: 3 (2) ↑
- Global WPV3: 0 (0)

Endemic: 3 (2) ↑

- Afghanistan: 2 (0) ↑
- Pakistan: 1 (2) ↓
- Nigeria: 0 (0)

Data as of **22 February 2017**. Numbers in brackets represent data at this time in 2016.



3 February 2017 – In April 2016, the type 2 poliovirus component of trivalent oral polio vaccine (OPV) was successfully removed from routine immunization programmes around the world, through the globally-synchronized switch from trivalent to bivalent OPV (containing only type 1 and 3 serotypes). Since then, surveillance for type 2 polioviruses from any source globally has been intensified.

Key facts

- The WHO European Region was declared polio-free in 2002. There was neither wild-type nor vaccine-type transmission in the WHO European Region in 2014, but the risk of importation and subsequent transmission remain high in some countries.
- The most recent polio outbreaks in what today constitutes the EU/EEA were in 2001 (three polio cases among Roma children in Bulgaria [1]) and 1992 (outbreak in the Netherlands in a religious community opposed to vaccination [2]).
- Inactivated poliovirus vaccines are used in all EU/EEA countries, except Poland where live oral poliovirus vaccine (OPV) is still used for the fourth dose. Wild-type polioviruses can cause natural disease, while live attenuated polio vaccine viruses may cause vaccine-associated polio paralysis (VAPP), although the risk is very low.
- In 2014, poliomyelitis remained endemic in three countries – Nigeria, Afghanistan and Pakistan [3].
- Imported wild-type and vaccine-type polioviruses still remain a threat to unvaccinated people in the EU/EEA. Maintaining high coverage in all population groups and continued clinical and/or environmental surveillance remain the most important tools for keeping Europe polio-free.

Public health conclusions

The risk of transmission following importation remains high in some countries, because transmission after reintroduction may occur if pockets of susceptible people exist. Vaccination coverage levels in the EU/EEA can be considered satisfactory as a whole (>90% for three doses of either IPV or OPV) and can explain the absence of WPV circulation in the region so far; however, vigilance needs to remain high. Unvaccinated pockets should be identified, and targeted actions to increase vaccination coverage in these populations should to be immediately addressed. High immunisation coverage in all population groups is essential and will also provide herd immunity to still susceptible individuals.

Maintaining high vaccine coverage and continued clinical, enterovirus and environmental surveillance remain the most important tools for keeping Europe polio-free.

- See more at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/polio/Pages/Annual-epidemiological-report-2016.aspx#sthash.jyetPdCx.dpuf>

ID 261**VALUTAZIONE DELLA PROTEZIONE IMMUNITARIA CONTRO I POLIOVIRUS NEGLI ADOLESCENTI ITALIANI (12-15 ANNI)**

T. Baldovin 1; S. Lupi 2; V. Baldo 1; A. Stefanati 2; R. Lazzari 1; M. De Bernardo 1; G. Gabutti 2

INTRODUZIONE

In Italia, dalla metà del 2002 viene utilizzato solo il vaccino inattivato IPV e da molti anni la relativa copertura vaccinale è >95%. Tuttavia, alcuni studi hanno riportato un calo significativo della sieroprevalenza tra gli adolescenti e giovani adulti per poliovirus (PV) 1 e 3.

METODI

Questo studio di sieroprevalenza ha previsto la raccolta di campioni ottenuti in ciascuna regione da prelievi di sangue eseguiti a scopo diagnostico o per accertamenti di routine stratificati per sesso ed età, previo parere del Comitato Etico. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti immunocompromessi, coloro che avevano ricevuto trasfusioni di sangue nei 6 mesi precedenti il prelievo ed i soggetti con una malattia infettiva acuta in atto. I campioni raccolti, conservati a -20°C fino al momento dell'uso, sono stati analizzati secondo il protocollo WHO. Titoli $\geq 1:8$ sono considerati protettivi.

RISULTATI

Complessivamente sono stati analizzati 246 campioni di adolescenti (12-15 anni). La sieroprotezione è risultata pari a 96,4%, 96,8% e 84,2%, rispettivamente per PV1, PV2 e PV3. L'analisi statistica non ha evidenziato differenze significative tra i due generi per nessun tipo di PV né per la sieroprotezione né per le GMT. Il confronto tra le diverse età ha evidenziato differenze significative per la sieroprotezione per il PV 3 ($p < 0,0001$). Il 92,3% dei dodicenni è protetto per PV3 ma la sieroprotezione è progressivamente scesa nelle classi d'età seguenti, con i valori più bassi a 14 e 15 anni (72,7% e 75,0% rispettivamente). Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa nella sieroprotezione tra le diverse aree geografiche.

CONCLUSIONI

Gli adolescenti italiani possiedono una buona protezione contro i PV, mostrando un progressivo calo dei GMT con l'età, specie per PV3. Una dose booster in età adolescenziale, come raccomandato dal Calendario vaccinale per la vita, avrebbe effetti positivi nel mantenimento di titoli protettivi e dell'immunità di gregge.

Opzioni di intervento

Le recenti recrudescenze della poliomielite in aree dalle quali era stata eliminata e il richiamo a una particolare vigilanza da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità rendono l'aggiunta della componente IPV al richiamo previsto in età adolescenziale dTap particolarmente importante e quindi fortemente raccomandata.

VACCINI DISPONIBILI

- **DTaP-IPV:** indicato per il booster nei soggetti dai 16 mesi ai 13 aa (inclusi).
- **dTap-IPV:** indicato per il booster in soggetti a partire da 4 aa di età.

Vaccinazione contro la poliomielite

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

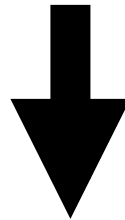
Questo vaccino deve essere somministrato con un ciclo a 4 dosi per via intramuscolare, di cui le prime 3 al terzo, quinto e undicesimo-tredicesimo mese, sempre utilizzando il vaccino esavalente combinato, e la quarta dose al quarto-sesto anno, preferenzialmente utilizzando il vaccino combinato tetravalente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

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

Garantire la continuita' vaccinale

Consiste nel garantire nel tempo la protezione di un soggetto vaccinato con successo ma esposto, in alcuni casi, a nuovi rischi di acquisizione di infezione e/o malattia a causa:

- della non persistenza della protezione immunitaria indotta dalla vaccinazione
- della ridotta possibilità di booster naturali
- della reintroduzione da aree endemiche di patogeni ormai eliminati nel nostro territorio



Richiami vaccinali

Grazie per l'attenzione!