



ALLEGATO B

Piano Regionale Prevenzione Vaccinale PRPV 2023-2025

Calendario Regionale Vaccinale

Aprile 2024

A cura del Gruppo Tecnico Vaccini e Strategie Vaccinali delle Marche (GTV)

Periodo di stesura: settembre 2023 – aprile 2024

Indice

Acronimi e sigle vaccini	v
1. Calendario Vaccinale Regione Marche	1
2. Le vaccinazioni per fascia d'età	4
2.1 Dalla nascita a 24 mesi di vita.....	4
2.2 Al compimento dei 5 anni di vita.....	6
2.3 Al compimento degli 11-12 anni di vita (e tra i 12 e i 18 anni).....	6
2.4 Adulti tra i 18 e i 64 anni.....	7
2.5 Adulti di età \geq 65 anni.....	8
2.6 Misure di immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) autorizzate in Italia per le quali non è ancora prevista offerta attiva gratuita	9
3. Le vaccinazioni per soggetti a rischio per condizioni patologiche e loro conviventi e per determinate condizioni o comportamenti	11
3.1 Vaccinazione contro la Malattia Pneumococcica	13
3.2 Vaccinazione contro l'Herpes Zoster	19
3.3 Vaccinazione contro Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR)	23
3.4 Vaccinazione contro la Varicella.....	24
3.5 Vaccinazione contro l'Epatite A	26
3.6 Vaccinazione contro l'Epatite B	28
3.7 Vaccinazione contro la Malattia meningococcica invasiva da sierogruppi A, C, Y, W ₁₃₅ e B di <i>Neisseria meningitidis</i>	30
3.8 Vaccinazione contro la malattia invasiva da <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib).....	32
3.9 Vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse (dTaP)	33
3.10 Vaccinazione contro il Papillomavirus umano (HPV)	33
4. Immunizzazione dei soggetti con malattie croniche e con condizioni di immunocompromissione	34
4.1 Cardiopatie croniche e malattie polmonari croniche.....	36
4.2 Diabete Mellito	38
4.3 Malattia epatica cronica	40
4.4 Perdite di liquido cerebrospinale e portatori di impianto cocleare	42
4.5 Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica	44
4.6 Tumore maligno solido	46
4.7 Patologie onco-ematologiche.....	48
4.8 Infezione da HIV.....	51

4.9 Asplenia anatomica e funzionale (inclusa <i>Sickle Cell Disease</i>) - paziente candidato alla splenectomia	55
4.10 Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT: <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>).....	57
4.11 Trapianto di organo solido (SOT: <i>Solid Organ Transplant</i>).....	64
4.12 Malattie autoimmuni e infiammatorie croniche in trattamento immunosoppressivo.....	68
4.13 Immunodeficienze primitive	73
4.14 Immunizzazione dei conviventi e contatti stretti di pazienti con malattie croniche o condizioni di immunocompromissione.....	79
5. Le vaccinazioni per soggetti a rischio per esposizione professionale	81
5.1 Epatite B	83
5.2 Influenza	84
5.3 Covid-19.....	84
5.4 Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR).....	84
5.5 Varicella	85
5.6 Pertosse	85
5.7 Meningococco	86
5.8 Epatite A	86
5.9 Vaccinazione antitubercolare (BCG).....	86
6. Vaccinazioni per soggetti a rischio per determinate condizioni o comportamenti	88
6.1 Donne in età fertile.....	88
6.2 Donne che programmano una gravidanza	90
6.3 Donne in gravidanza	90
6.4 Post-partum.....	92
6.5 Migranti	92
7. Immunizzazione post-esposizione.....	94
7.1 Morbillo, Parotite e Rosolia.....	94
7.2 Varicella	95
7.3 Epatite B	96
7.4 Epatite A	97
7.5 Tetano.....	98
7.6 Rabbia	98
7.7 Malattia Meningococcica	98
7.8 Malattia invasiva da Hib	99
8. Immunizzazione dei viaggiatori internazionali	100

8.1 Vaccinazioni di routine	102
Programma accelerato di vaccinazione primaria nei bambini nel primo anno di vita	102
Epatite B	103
Morbillo, Parotite e Rosolia	103
Varicella	104
Poliomielite	104
Papillomavirus umano (HPV)	106
Difterite Tetano Pertosse negli Adulti	106
Influenza	107
Pneumococco ed Herpes Zoster negli adulti	107
8.2 Vaccinazioni richieste dagli stati e obbligatorie per l'ingresso o raccomandate sulla base del rischio di contrarre l'infezione durante il viaggio	108
Febbre gialla (YF)	108
Malattia meningococcica	116
Epatite A	119
Febbre tifoide	122
Colera	126
Rabbia	130
Encefalite giapponese (JE)	135
Encefalite da zecche (TBE)	137
Dengue	140
Principali riferimenti bibliografici	143

Acronimi e sigle vaccini

Acronimi

ACIP = Advisory Committee on Immunization Practices

AIDS = Acquired Immuno Deficiency Syndrome (Sindrome da immunodeficienza acquisita)

ARS Marche = Agenzia Regionale Sanitaria Marche

ARDS = Sindrome da Distress Respiratorio Acuto

ARI = Infezioni Respiratorie Acute

BPCO = Bronco pneumopatie cronico ostruttive

CAP = Community Acquired Pneumonia (Polmonite Acquisita in Comunità)

CD = Cluster of Differentiation (Cluster di Differenziazione)

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19 = Coronavirus Disease 2019

DGR = Deliberazione della Giunta Regionale

DPCM = Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri

FDA = Food and Drug Administration

HBsAg = Hepatitis B surface antigen (Antigene di superficie dell'Epatite B)

HIV = Human Immunodeficiency Virus (Virus dell'Immunodeficienza Umana)

HPV = Papilloma Virus Umano

IM = Intramuscolare

IPD = Invasive Pneumococcal Disease (Malattia Invasiva Pneumococcica)

LEA = Livelli Essenziali di Assistenza

MSM = Men who have Sex with Men (Uomini che fanno sesso con uomini);

NITAG = National Immunization Technical Advisory Group (Gruppo Tecnico Consultivo Nazionale sulle Vaccinazioni)

OMS = Organizzazione Mondiale della Salute (anche WHO, World Health Organization)

PNP = Piano Nazionale della Prevenzione

PNPV = Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

RCP = Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

RIG = Immunoglobuline antirabbiche

SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2

Sigle vaccinali

4CMenB = Vaccino a 4 componenti contro il sierogruppo B di *Neisseria meningitidis*

9vHPV = Vaccino contro il Papilloma virus umano, 9-valente

CVD 103-HgR = Vaccino vivo attenuato contro il colera

dT = Vaccino per adulti contro difterite e tetano

DTaP = Vaccino pediatrico contro difterite, tetano, pertosse acellulare

dTap = Vaccino per adulti contro difterite, tetano, pertosse acellulare

DTaP-IPV = Vaccino pediatrico contro difterite, tetano, pertosse acellulare e poliomielite

dTap-IPV = Vaccino per adulti contro difterite, tetano, pertosse acellulare, e poliomielite

DTaP-IPV-HepB-Hib = Vaccino esavalente contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Epatite B, *Haemophilus influenzae* di tipo b

DTaP-IPV-Hib = Vaccino pentavalente contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite e *Haemophilus influenzae* di tipo b

FLU = Vaccino contro l'influenza

HepA = Vaccino contro l'epatite A

HepB = Vaccino contro l'epatite B

HepA-HepB = vaccino combinato antiepatite A ed antiepatite B

HDCV = Vaccino contro la rabbia a virus inattivato coltivato su cellule diploidi umane (*human diploid cell vaccine*)

Hib = Vaccino anti *Haemophilus influenzae* di tipo b

IPV = Vaccino inattivato iniettabile contro il poliovirus

JE-VC = Vaccino contro l' Encefalite giapponese (Japanese encephalitis) inattivato, coltivato su cellule Vero

LAIV = Vaccino Influenzale Vivo Attenuato

MenACWY (o MCV4) = Vaccino tetravalente coniugato contro i sierogruppi A, C, Y, W₁₃₅ di *Neisseria meningitidis*

MenACWY-CRM197 = Vaccino tetravalente contro i sierogruppi A, C, Y, W₁₃₅ di *Neisseria meningitidis* coniugato con la proteina CRM197

MenACWY-TT = Vaccino tetravalente contro i sierogruppi A, C, Y, W₁₃₅ di *Neisseria meningitidis* coniugato con Tosoide Tetanico (TT)

MenB = Vaccino contro il sierogruppo B di *Neisseria meningitidis*

MenB-fHBP = Vaccino bivalente contro il sierogruppo B di *Neisseria meningitidis* contenente due varianti della proteina legante il fattore H (*factor Hbinding protein*, fHBP)

MenC = Vaccino coniugato contro il meningococco C

MPR (o MMR) = Vaccino contro morbillo parotite rosolia

MPRV (o MMRV) = Vaccino contro morbillo parotite rosolia varicella

PCECV = Vaccino contro la rabbia a virus inattivato prodotto su cellule di embrione di pollo purificate

PCV = Vaccino coniugato contro il pneumococco

PCV13 = Vaccino pneumococcico coniugato 13 valente

PCV15 = Vaccino pneumococcico coniugato 15 valente

PCV20 = Vaccino pneumococcico coniugato 20 valente

PPSV23 = Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23 valente

RV = Vaccino contro il rotavirus

RV1 = Vaccino monovalente contro il rotavirus

RV5 = Vaccino pentavalente contro il rotavirus

RZV = Vaccino contro l'Herpes Zoster ricombinate adiuvato

T (o TT) = Vaccino contro il tetano (tosoide tetanico)

TBE = Vaccino contro l'encefalite da zecche (*Tick borne encephalitis*)

Ty21a = Vaccino orale vivo attenuato contro la febbre tifoide

V (o VAR) = Vaccino per la varicella

ViCPS = Vaccino polisaccaridico capsulare contro la febbre tifoide

RSV = Respiratory Syncytial Virus (Virus Respiratorio Sinciziale)

WC/rBS = Vaccino contro il colera a cellule intere inattivate

YF = Vaccino contro la febbre gialla

ZLV = Vaccino contro l'Herpes Zoster vivo attenuato

1. Calendario Vaccinale Regione Marche

Per "calendario delle vaccinazioni" si intende la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni. Esso costituisce un'utile guida per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali, i pediatri, i medici di medicina generale, e per gli utenti, ma rappresenta, soprattutto, lo strumento per rendere operative le strategie vaccinali. La necessità di un aggiornamento del Calendario vaccinale nasce dall'ampliarsi delle indicazioni alla prevenzione vaccinale, dall'attuale situazione epidemiologica, dall'introduzione di nuovi prodotti vaccinali (ed eventualmente anticorpi monoclonali per la profilassi pre-esposizione di malattie infettive), o da indicazioni fornite dalle competenti autorità, come indicato dal gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni (NITAG) del settembre 2020, e confermato dal NITAG attuale.

Diventa quindi importante predisporre il calendario delle vaccinazioni da offrire attivamente e gratuitamente alla popolazione generale (nelle varie fasce di età) in conseguenza degli obiettivi di prevenzione presenti nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023/2025.

Le raccomandazioni di seguito riportate intendono aggiornare il calendario contenuto nel PNPV 2017-2019 (recepito con DGR 458/2017) con le finalità principali di ottimizzare l'organizzazione delle sedute vaccinali, avviare un processo per uniformare l'offerta vaccinale e adattare la sua articolazione alle mutate caratteristiche di alcuni vaccini in uso e alla disponibilità di nuovi vaccini.

Al fine del raggiungimento degli obiettivi delle corti di nascita è importante che chi non si vaccina al momento della chiamata **mantenga il diritto alla gratuità** in caso di adesione ritardata, sia per le vaccinazioni non obbligatorie pediatriche e dell'adolescenza, almeno fino ai 18 anni compresi (18 anni e 364 giorni), sia per quelle dell'adulto nel rispetto delle indicazioni contenute nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - RCP" di ogni specifico vaccino.

Inoltre, nell'ambito di tutte le strategie di offerta vaccinale, qualora non vi siano controindicazioni generali a somministrare simultaneamente più vaccini nella stessa seduta vaccinale, è indicato proporre la co-somministrazione.

Tutte le vaccinazioni raccomandate per età, per condizioni patologiche, per determinati comportamenti o condizioni sono da intendersi ad offerta attiva e gratuita.

Calendario vaccinale delle Marche, PRPV 2023-2025

	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13-15 mesi	5 anni	6 anni	11 anni	12-18 anni	19-59 anni	50- 64 anni	60 anni	65 anni	66 anni e più
Esavente: (DTaP-IPV-HBV,HiB)																	
Rotavirus (RV)	1		1		1												
Pneumococco Coniugato (PCV)	2		2			2		2								3	
Meningococco B (Men B)			4					4			5						
Morbilli, Parotite, Rosolia, Varicella (MPR/MPRV)							6										
Meningococco ACWY (MenACWY)							7										
Difterite, tetano, pertosse, polio (DTaP-IPV/)																	
Papilloma Virus (HPV)											8 ^a		8 ^b				
Difterite,tetano, pertosse (dTaP)															9		
Influenza (Flu)								10								10	
Herpes Zoster (HZV)															11		

 Vaccinazioni raccomandate per infanzia e adolescenza (0-18 anni)

 Vaccinazioni raccomandate per età adulta

Interpretazione delle indicazioni di offerta del calendario

Nota Bene: i mesi e gli anni di vita si intendono compiuti. Esempi: la prima dose DTaP-IPV-HBV-Hib può essere offerta a partire da 2 mesi compiuti, ovvero a partire dal 61° giorno di vita; la dose di richiamo DTaP-IPV-HBV-Hib a 10 mesi, ovvero a partire dal 301° giorno di vita, ecc.

1. RV: Ciclo vaccinale a 2 o 3 dosi in base al vaccino utilizzato, a partire dalla 6[^] settimana di vita e da completarsi entro le 24 o 32 settimane di vita a seconda del prodotto utilizzato.
2. PCV: Ciclo vaccinale a 3 o 4 dosi in base al vaccino utilizzato, a partire dalla 6[^] settimana di vita.
3. PCV: offrire alla coorte dei 65enni con chiamata attiva PCV20; recupero dei soggetti che hanno compiuto 65 anni a partire dal 2017 (nati nel 1952) con offerta gratuita su richiesta.
4. MenB: È raccomandato somministrare la prima dose di vaccino a partire dai 2 mesi di vita compiuti in co-somministrazione con i vaccini esavalente, antipneumococcico e rotavirus. La seconda dose può essere somministrata dopo almeno due mesi e il richiamo nel secondo anno di vita ad almeno sei mesi dal ciclo primario.
5. Men B: offerto attivamente e gratuitamente alla coorte degli undicenni (a partire dai nati nel 2013) in co-somministrazione con il vaccino per il papilloma virus HPV.
6. MPRV- MPR-V: Prima dose a 12 mesi compiuti. I bambini che hanno ricevuto una dose di vaccino MPR prima del loro primo compleanno devono ricevere altre due dosi (una dose a 12-15 mesi di età e un'altra dose separata da almeno 28 giorni).
7. MenACWY: ad almeno 12 mesi compiuti.
8. a - HPV: 2 o 3 dosi in base all'età.
b - La vaccinazione di recupero (catch up), è raccomandata per le donne, a partire dalla coorte di nascita del 1996, fino a 30 anni compiuti (29 anni e 364 giorni) anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e per gli uomini, a partire dalla coorte di nascita del 2006, fino a 26 anni (25 anni e 364 giorni), qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale.
9. dTpa: 1 dose ogni 10 anni.
10. FLU: si vedano le raccomandazioni fornite annualmente con circolare del Ministero della Salute.
11. HZV: vaccino ricombinante adiuvato (RZV) somministrato in due dosi a distanza di due mesi, e non più di sei; offrire alla coorte dei 65enni con chiamata attiva; recupero dei soggetti che hanno compiuto 65 anni a partire dal 2017 (nati nel 1952) con offerta gratuita su richiesta.

2. Le vaccinazioni per fascia d'età

2.1 Dalla nascita a 24 mesi di vita

Il primo anno di vita è di fondamentale importanza per immunizzare il bambino contro alcune delle più importanti malattie prevenibili con vaccinazione.

Vaccino esavalente (DTaP/IPV/Ep B/Hib)

Protegge contro la difterite, il tetano, la pertosse, la polio, l'epatite B e le infezioni da *Haemophilus influenzae* tipo b e viene somministrato in tre dosi: ciclo di base a due dosi + richiamo, al compimento di 2 mesi (dal 61° giorno), di 4 mesi (dal 121° giorno) e di almeno 10 mesi (dal 301° giorno) di vita, in co-somministrazione con gli altri vaccini previsti nei primi mesi di vita (rotavirus, pneumococco coniugato e meningococco B).

Riguardo questo vaccino è importante considerare che il terzo mese inizia al 61° giorno di vita, e che è opportuno iniziare la somministrazione del vaccino esavalente il prima possibile per fornire una protezione rapida soprattutto nei confronti della pertosse, la cui gravità clinica è tanto maggiore quanto più venga contratta precocemente.

Nel caso di neonati da madre HBsAg positiva, la vaccinazione monovalente anti-epatite B deve essere somministrata al più presto subito dopo la nascita, contemporaneamente all'iniezione in altra sede anatomica delle immunoglobuline specifiche anti-HBs. Seguirà, poi, la 2^a dose di vaccino monovalente anti-epatite B al compimento del primo mese (a distanza di 4 settimane dalla prima); a partire dalla 3^a dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

Vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV)

Protegge contro le infezioni causate dal batterio *Streptococcus pneumoniae* e la somministrazione è raccomandata contemporaneamente agli altri vaccini previsti nei primi mesi di vita (esavalente, rotavirus e meningococco B), ma in sede anatomica diversa (quadricipite femorale della coscia contro-laterale) al compimento di 2 mesi (dal 61° giorno), di 4 mesi (dal 121° giorno) e di 10 mesi (dal 301° giorno) di vita. I vaccini attualmente disponibili per la popolazione pediatrica (a partire da 6 settimane di vita) sono il vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 15 valente (PCV15) e 20 valente (PCV20).

Vaccino anti-rotavirus (RV)

Protegge contro le infezioni da rotavirus, viene somministrato per via orale ed è raccomandato universalmente a tutti i bambini a partire dalla sesta settimana di vita. Il ciclo vaccinale consiste di 2 o 3 dosi (in base al vaccino utilizzato) e può essere somministrato contemporaneamente agli altri

vaccini previsti nei primi mesi di vita (esavalente, pneumococco coniugato e meningococco B). L'intervallo minimo tra le dosi è di 4 settimane; il ciclo vaccinale deve essere iniziato, come da scheda tecnica, a partire da 6 settimane di vita e deve in ogni caso essere completato non oltre le 24 o 32 settimane di età in base al prodotto utilizzato. Si raccomanda, in caso di uso esclusivo di uno dei due prodotti, una procedura per l'approvvigionamento in tempi rapidi dell'altro prodotto, per l'eventuale completamento del ciclo vaccinale a favore di un bambino proveniente da altra Regione/PA.

Vaccino anti-meningococco B (MenB)

Protegge contro le infezioni causate dal batterio *Neisseria meningitidis* di gruppo B. È possibile somministrare la prima dose di vaccino a partire dai 2 mesi di vita compiuti in co-somministrazione con i vaccini esavalente, antipneumococcico e rotavirus. La seconda dose può essere somministrata dopo almeno due mesi e il richiamo tra i 12 e i 15 mesi di età con un intervallo di almeno 6 mesi dal ciclo primario. In caso di ritardo della prima dose fare riferimento all'RCP del vaccino utilizzato. Riguardo questo vaccino è importante considerare che la somministrazione è raccomandata per tutti i nuovi nati ed è cruciale iniziarla il prima possibile, poiché le malattie causate da questo agente eziologico hanno l'incidenza massima nei primi due anni di vita. La somministrazione simultanea del vaccino meningococcico B con altri prodotti può determinare un aumento della frequenza di febbre di grado moderato/elevato.

Vaccino antinfluenzale

È raccomandato e offerto gratuitamente a partire dai 6 mesi di vita: una dose l'anno, due dosi per i bambini fino ai nove anni compiuti, non vaccinati in precedenza, secondo le raccomandazioni fornite annualmente con circolare del Ministero della Salute.

Vaccino anti morbillo-parotite-rosolia e varicella (MPRV) (13°-15° mese)

Prima dose di vaccino quadrivalente MPRV, oppure vaccino trivalente MPR e monovalente varicella V, in co-somministrazione con il vaccino MenACWY.

Vaccino anti meningococco ACWY (tetravalente) (13°-15° mese)

Protegge contro le infezioni causate da ceppi di meningococco (A, C, W, Y) che, pur ancora sporadici nel nostro Paese, mostrano una tendenza all'espansione, principalmente in conseguenza dei cambiamenti climatici, dei viaggi, e dei movimenti migratori. Una dose in co-somministrazione con MPRV/MPR+V.

2.2 Al compimento dei 5 anni di vita

È il momento per il richiamo delle vaccinazioni contro **difterite, tetano, pertosse e poliomielite** e della seconda dose del vaccino contro **morbillo-parotite-rosolia e varicella**.

Vaccino contro Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTaP-IPV)

Quarta dose, ultima della serie primaria.

Vaccino anti Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MPRV)

Seconda dose di quadrivalente MPRV, oppure tramite vaccino trivalente MPR e monovalente varicella. Occasione opportuna per il recupero dei bambini mai vaccinati in precedenza, che dovranno ricevere la seconda dose ad almeno 4 settimane di distanza dalla prima (*catch-up*).

2.3 Al compimento degli 11-12 anni di vita (e tra i 12 e i 18 anni)

Durante l'adolescenza è prevista la somministrazione sia di nuove vaccinazioni che di richiami di vaccinazioni già effettuate nell'infanzia.

Vaccino contro il Papilloma virus (HPV)

Il dodicesimo anno di vita è l'età preferibile per l'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV a tutta la popolazione (femmine e maschi). Al compimento dell'11° anno di vita: ciclo vaccinale a 2 dosi (0 e 6 mesi) per le ragazze e per i ragazzi fino a 14 anni inclusi (14 anni e 364 giorni). Ciclo vaccinale a 3 dosi ai tempi 0, 2, 6 mesi a partire dal 15esimo compleanno.

Vaccino contro il meningococco B

Visto l'attuale quadro epidemiologico e le fasce di età maggiormente interessate viene integrata l'offerta vaccinale per età, con ciclo in base al tipo di vaccino utilizzato. Il vaccino antimeningococco di gruppo B è offerto attivamente e gratuitamente alla coorte degli undicenni (a partire dai nati nel 2013) in co-somministrazione con il vaccino HPV.

Per quanto riguarda i soggetti sani, se si tratta di un paziente mai vaccinato, si procede ad effettuare la vaccinazione con un ciclo primario che prevede 2 dosi. Per il paziente che ha già effettuato un ciclo vaccinale completo dopo aver compiuto i 2 anni d'età, si procede con una dose di richiamo della stessa tipologia di vaccino usata per il ciclo primario ad almeno 5 anni dall'immunizzazione primaria.

Vaccino contro Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (dTAP-IPV)

È raccomandata per tutti gli adolescenti l'immunizzazione contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite utilizzando vaccini combinati con dosaggi antigenici previsti per l'adulto (dTAP-IPV) tra i 12 e i 18 anni di vita.

Vaccino contro il meningococco tetravalente ACWY

Una dose, a partire dal compimento del 12° anno di vita sia per gli adolescenti mai vaccinati in precedenza sia ai già immunizzati nell'infanzia con MenC o MenACWY.

Vaccino anti Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MPRV)

Risulta fondamentale anche verificare lo stato vaccinale per **morbillo, parotite e rosolia**, ed iniziare o completare eventuali cicli vaccinali incompleti somministrando una o due dosi del vaccino secondo necessità.

Anche per la varicella è cruciale utilizzare l'adolescenza come età filtro per offrire la vaccinazione con 2 dosi nei soggetti anamnesticamente negativi per la malattia che non siano già stati immunizzati attivamente in precedenza.

2.4 Adulti tra i 18 e i 64 anni

Vaccino contro Difterite, Tetano, Pertosse

Nel corso dell'età adulta è opportuno somministrare la vaccinazione anti difterite-tetano-pertosse con richiamo decennale, sfruttando le occasioni opportune per offrire attivamente il richiamo (es. visite per il rinnovo della patente o dell'idoneità sportiva, visite per certificazioni effettuate presso il medico di medicina generale, etc.).

Vaccino anti Morbillo, Parotite, Rosolia e Varicella

È importante anche verificare lo stato di suscettibilità per morbillo, rosolia, parotite e varicella.

Nella vaccinazione di routine, viene generalmente considerata prova presuntiva accettabile di immunità a morbillo, parotite, rosolia la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- documentazione scritta di adeguata vaccinazione: 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane;
- nascita prima del 1975 (ad eccezione del personale sanitario e delle donne in età fertile relativamente alla sola rosolia);
- evidenza sierologica di immunità.

Sono generalmente considerati immuni alla varicella gli individui che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

- evidenza documentata di immunizzazione con 2 dosi di un vaccino contenente varicella distanziate da almeno 4 settimane;
- soggetto immunocompetente nato prima del 1980 (ad eccezione delle donne in gravidanza, del personale sanitario);
- evidenza laboratoristica di immunità;
- diagnosi medica o verifica dell'anamnesi di varicella o herpes zoster da parte di un operatore sanitario.

Ai soggetti suscettibili (anche a una sola delle tre malattie) offrire attivamente:

- 2 dosi di vaccino MPR se suscettibili a Morbillo e Parotite;
- 1 dose se suscettibili alla Rosolia;
- 2 dosi di vaccino contro la varicella.

Vaccino contro il Papilloma virus (HPV)

Per le donne a partire dalla coorte di nascita del 1996, fino ai 30 anni (29 anni e 364 giorni), anche utilizzando l'occasione opportuna della chiamata al primo screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero, e per gli uomini a partire dalla coorte di nascita del 2006, fino a 26 anni (25 anni e 364 giorni), programma di recupero della vaccinazione (*catch up*), con mantenimento della gratuità per tutte le dosi del ciclo vaccinale, qualora non siano stati precedentemente vaccinati o non abbiano completato il ciclo vaccinale.

2.5 Adulti di età ≥ 65 anni

Molte vaccinazioni sono fondamentali per la prevenzione delle malattie infettive nella popolazione anziana. È importante però sottolineare che la definizione di "anziano" è oggi molto ampia e comprende stati di salute che vanno dall'ottimo al molto compromesso. In ogni caso, le vaccinazioni di seguito indicate trovano giustificazione e forte raccomandazione in tutti i possibili stati di salute del soggetto.

Vaccino contro Difterite, Tetano, Pertosse

Ricordando come il tetano sia una patologia ormai quasi esclusiva dell'anziano, appare fondamentale verificare lo stato vaccinale per difterite, tetano e pertosse, offrendo la vaccinazione (ciclo di base o richiamo decennale, secondo necessità), in ogni occasione di accesso del soggetto

≥65 anni negli ambulatori vaccinali. Resta valida la raccomandazione di sfruttare anche tutte le ulteriori occasioni opportune per offrire attivamente il richiamo (es. visite per il rinnovo della patente o dell'idoneità sportiva, visite per certificazioni effettuate presso il medico di medicina generale, etc.)

Vaccino anti-influenzale

È senza dubbio raccomandato per gli ultra 60-enni per ridurre complicanze, ospedalizzazioni e morti dovute a tale infezione. Il vaccino deve essere somministrato ogni anno secondo le indicazioni ministeriali e regionali.

Vaccino anti-pneumococcico

È importante offrire attivamente la vaccinazione anti-pneumococcica a partire dalla coorte dei 65enni (nati nel 1959 per l'anno 2024). Inoltre è previsto il recupero ai soggetti che hanno compiuto 65 anni a partire dal 2017 (nati dal 1952).

E' raccomandata la somministrazione di un'unica dose di vaccino coniugato 20 valente. La vaccinazione pneumococcica può essere offerta simultaneamente alla vaccinazione antiinfluenzale, ma può essere somministrata indipendentemente e in qualsiasi stagione dell'anno, mentre la vaccinazione antinfluenzale deve essere ripetuta ogni stagione.

Vaccino anti Herpes Zoster

La vaccinazione anti Herpes Zoster viene offerta gratuitamente:

- ogni anno alla coorte dei 65enni (nati nel 1959 per l'anno 2024);
- come recupero ai soggetti che hanno compiuto 65 anni a partire dal 2017 (nati dal 1952).

Vista la miglior efficacia persistente nel medio-lungo periodo soprattutto per le complicanze da infezione da Herpes Zoster a partire dalla pubblicazione del presente documento si prevede l'utilizzo del vaccino ricombinante contro l'herpes zoster per tutte le categorie a rischio e per le coorti di età previste dal PNPV.

2.6 Misure di immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) autorizzate in Italia per le quali non è ancora prevista offerta attiva gratuita

Il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV: *Respiratory Syncytial Virus*) è un virus altamente trasmissibile che causa epidemie annuali durante l'autunno e l'inverno nei climi temperati. L'infezione da RSV rappresenta la prima causa di bronchiolite e quindi di ospedalizzazione nei bambini sotto l'anno di vita, di infezioni respiratorie acute (ARI), di bronchite asmatica/asma nei bambini.

L'infezione da RSV può causare infezioni respiratorie acute (ARI), bronchite asmatica/asma in adolescenti e giovani adulti, riacutizzazione di BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) negli adulti e anziani e polmonite interstiziale con Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) nell'anziano, soprattutto se in presenza di co-morbidità (patologie polmonari croniche, cardiache croniche, cerebrovascolari, renali croniche e altre condizioni immunocompromettenti).

Anticorpi monoclonali

Risultano attualmente autorizzati in Italia:

- Palivizumab, indicato in bambini ad alto rischio di malattia RSV:
 - Bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da RSV;
 - Bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi;
 - Bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.
- Nirsevimab indicato nei neonati e nei bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione caratterizzata da RSV.

Vaccini

Risultano al momento autorizzati in Italia:

- un vaccino ricombinante bivalente indicato:
 - per la immunizzazione passiva nei neonati dalla nascita fino ai 6 mesi di età a seguito dell'immunizzazione attiva della madre durante la gravidanza; si somministra come singola dose tra la 24a e la 36a settimana di gestazione;
 - per l'immunizzazione attiva degli adulti di età pari o superiore a 60 anni.
- un vaccino ricombinante adiuvato indicato per l'immunizzazione attiva degli adulti di età pari o superiore a 60 anni.

3. Le vaccinazioni per soggetti a rischio per condizioni patologiche e loro conviventi e per determinate condizioni o comportamenti

Premessa

In ambito di Sanità Pubblica la prevenzione vaccinale rappresenta una priorità per i soggetti fragili che trarrebbero beneficio da interventi vaccinali mirati e che dovrebbero quindi essere oggetto di programmi di immunizzazione specifici.

Già dallo scorso decennio, i Piani Nazionali della Prevenzione (PNP) e, in linea con essi, i rispettivi Piani Regionali della Prevenzione, hanno rivolto una particolare attenzione ad affiancare ai programmi vaccinali universali programmi specifici e mirati su gruppi più vulnerabili e/o a rischio, riconoscendo l'inclusione nei LEA (aggiornati con DPCM 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502") di tutti gli interventi di prevenzione vaccinale previsti nel PNP vigente.

La pandemia di COVID-19 e la relativa campagna vaccinale di popolazione hanno spinto notevolmente verso una maggiore attenzione sul tema del diritto prioritario alla vaccinazione dei soggetti fragili. Tuttavia, se da una parte queste persone hanno avuto accesso a corsie preferenziali per la vaccinazione anti SARS-CoV-2, dall'altra hanno subito il rallentamento delle vaccinazioni di routine, raccomandate dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale.

Le attuali indicazioni nazionali sul tema sono contenute nel Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2023-25 che indica la necessità di lavorare per il rafforzamento delle strategie vaccinale rivolte ai soggetti con condizioni di aumentato rischio.

Le ultime indicazioni regionali relative alla vaccinazione del soggetto a rischio sono contenute nella DGR n. 458 del 15.05.2017, successivamente integrate con DGR n. 74 del 3 febbraio 2020, per quanto riguarda la vaccinazione HPV, con DGR n. 624 del 23 maggio 2023, relativamente all'offerta vaccinale anti-herpes zoster, e con nota ARS Marche 10887 del 05/10/2022 riguardante l'aggiornamento sull'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti. Nell'attuale situazione epidemiologica, l'aumentata consapevolezza sul tema, le indicazioni contenute nel PNPV 2023-25, le nuove evidenze scientifiche e la disponibilità di nuovi vaccini efficaci e sicuri rendono necessario un aggiornamento delle raccomandazioni regionali.

La proposta vaccinale, sulla base della valutazione specifica, deve essere adattata alle condizioni cliniche individuali, alle eventuali terapie e alla storia vaccinale e/o di immunizzazione della singola persona, promuovendo un calendario che consideri, nel rispetto delle scelte individuali e previa adeguata informazione, le possibili co-somministrazioni e garantisca una protezione tempestiva a tutela della salute della persona.

Co-somministrazioni

È opportuno promuovere la somministrazione di più vaccini nella stessa seduta in quanto la co-somministrazione comporta vantaggi di molteplice natura, sia sotto il profilo clinico che organizzativo:

- una copertura vaccinale completa e tempestiva;
- riduzione degli accessi vaccinali dei pazienti, particolarmente rilevante per quelli con ridotta mobilità;
- riduzione del possibile drop-out;
- riduzione di costi diretti e indiretti in capo al servizio e alla persona.

L'offerta di più vaccini in co-somministrazione richiede un rafforzamento dell'attività di *counselling* pre-vaccinale da parte di tutti gli operatori sanitari coinvolti, al fine di garantire informazioni coerenti e corrette al soggetto per un'adesione consapevole all'offerta più appropriata.

La co-somministrazione di più di due vaccinazioni nella stessa seduta, in particolare in soggetti con condizioni di rischio, va considerata come buona pratica. Quando possibile devono essere utilizzati siti di iniezione anatomici separati (arti diversi). Se sono necessarie iniezioni multiple nello stesso arto, i siti di iniezione devono essere separati di almeno 2,5 cm (1 pollice). Negli individui in cui la massa muscolare del deltoide è insufficiente, è possibile utilizzare il muscolo anterolaterale della coscia.

Ove possibile è opportuno somministrare su arti separati quei vaccini che più frequentemente causano reazione locale quali ad esempio i vaccini per COVID-19, herpes zoster (ricombinante adiuvato), epatite A, HPV, pneumococco (PCV, PPSV) e i vaccini contenenti la componente tetanica.

Tali Vaccini noti per causare maggiore dolorabilità nel sito di iniezione devono essere somministrati dopo gli altri vaccini.

Si descrivono di seguito le principali vaccinazioni raccomandate nei soggetti a rischio per patologia e loro conviventi e per determinate condizioni o comportamenti, le tipologie di vaccino da utilizzare, le modalità e le tempistiche della loro somministrazione.

3.1 Vaccinazione contro la Malattia Pneumococcica

Condizioni patologiche in cui viene raccomandata la vaccinazione

La vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata a tutti coloro che presentino le seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- Condizioni mediche croniche
 - Alcolismo cronico
 - BPCO/Malattia polmonare cronica
 - Cardiopatia cronica
 - Diabete mellito
 - Epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool
- Condizioni di Immunocompromissione
 - Anemia a cellule falciformi ed altre emoglobinopatie
 - Asplenia congenita o acquisita
 - Immunodeficienza congenita o acquisita: include i deficit dei linfociti B (umorale) o dei linfociti T, i deficit del complemento (in particolare i deficit C1, C2, C3, e C4), e i disordini della funzione fagocitica (esclusa la malattia granulomatosa cronica)
 - Immunosoppressione iatrogena: include le malattie che richiedono trattamenti con farmaci immunosoppressivi compresi gli steroidi sistemicamente a lungo termine e la radioterapia
 - Infezione da HIV
 - Insufficienza Renale Cronica; Sindrome nefrosica
 - Malattie onco-ematologiche: M. di Hodgkin, Leucemia, Linfoma, Mieloma Multiplo
 - Neoplasie maligne diffuse
 - Trapianto di organo solido (anche candidato)
- Portatori di impianto cocleare
- Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Vaccini disponibili

Sono attualmente disponibili in Italia i seguenti vaccini pneumococcici:

- Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 15 valente (PCV15) indicato nei soggetti a partire da 6 settimane di vita;
- Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 20 valente (PCV20) indicato nei soggetti a partire da 6 settimane di vita;
- Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23 valente (PPSV23) indicato nei soggetti di età > 2 anni.

Raccomandazioni circa le tipologie di vaccino da utilizzare e le tempistiche di somministrazione

Le tabelle 3.1-3.7 riportano le raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica stratificate per età e condizione di rischio.

Tabella 3.1. Raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica in bambini e adolescenti con condizioni mediche croniche*, perdita di liquido cerebrospinale, impianto cocleare

Età 2-5 anni	
<i>PRECEDENTE VACCINAZIONE</i>	<i>RACCOMANDAZIONI</i>
Nessuna dose/serie incompleta di PCV**	Dopo almeno 8 settimane dalla dose più recente di PCV, 2 dosi di PCV ad almeno 8 settimane di distanza. Se si utilizza PCV15 effettuare poi 1 dose di PPSV23 ad almeno 8 settimane di distanza dall'ultima dose di PCV.
Serie PCV completa ma no PPSV23	1 dose di PCV20 <i>oppure</i> 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose di PCV più recente
Età 6-17 anni	
<i>PRECEDENTE VACCINAZIONE</i>	<i>RACCOMANDAZIONI</i>
Nessuna dose di PCV13, PCV15	1 dose di PCV20 <i>oppure</i> di PCV15 . Se si utilizza il PCV15 e non si è ricevuto precedentemente PPSV23, somministrare 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose di PCV15
PCV13 o PCV15 prima dei 6 anni ma no PPSV23	1 dose di PCV20 <i>oppure</i> 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose di PCV più recente. Se si utilizza PPSV23, somministrare PCV20 o la dose 2 di PPSV23 almeno 5 anni dopo la prima dose di PPSV23.
Solo PCV13 in età \geq 6 anni	1 dose di PCV20 <i>oppure</i> 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose di PCV13 più recente.
1 dose di PCV13 e 1 dose di PPSV23 in età \geq 6 anni	Non indicate ulteriori dosi di PCV o PPSV23

*Cardiopatia cronica, Malattia Polmonare cronica (inclusa asma persistente moderata o grave), Diabete mellito, Epatopatia cronica, Malattia renale cronica (esclusa dialisi di mantenimento e sindrome nefrosica), Alcoolismo cronico

** serie incompleta = non aver ricevuto tutte le dosi né nella serie raccomandata né di una serie di recupero adeguata all'età.

Tabella 3.2. Raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica in bambini e adolescenti con condizioni di immunocompromissione*

Età 2-5 anni	
PRECEDENTE VACCINAZIONE	RACCOMANDAZIONI
Nessuna dose/serie incompleta di PCV**	Dopo almeno 8 settimane dalla dose più recente di PCV, 2 dosi di PCV ad almeno 8 settimane di distanza. Se si utilizza PCV15 effettuare poi 1 dose di PPSV23 ad almeno 8 settimane di distanza dall'ultima dose di PCV.
Serie PCV completa ma no PPSV23	1 dose di PCV20 oppure 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose di PCV più recente. Se si utilizza PPSV23, somministrare 1 dose di PCV20 o la seconda dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo la dose 1 di PPSV23.
Età 6-17 anni	
PRECEDENTE VACCINAZIONE	RACCOMANDAZIONI
Nessuna dose di PCV13, PCV15	1 dose PCV20 oppure 1 dose di PCV15. Se si utilizza PCV15 e non si è ricevuto precedentemente PPSV23, somministrare 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose di PCV15.
PCV13 o PCV15 prima dei 6 anni ma no PPSV23	1 dose di PCV20 oppure 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose di PCV più recente. Se si utilizza PPSV23, somministrare PCV20 o la seconda dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo la prima dose di PPSV23.
Solo PCV13 in età \geq 6 anni	1 dose di PCV20 oppure 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose più recente di PCV13. Se si utilizza PPSV23, somministrare 1 dose di PCV20 o la seconda dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo la prima dose di PPSV23.
1 dose di PCV13 e 1 dose di PPSV23 in età \geq 6 anni	1 dose di PCV20 oppure 1 dose di PPSV23 almeno 8 settimane dopo la dose più recente di PCV13 e almeno 5 anni dopo la prima dose di PPSV23.

*Dialisi di mantenimento e Sindrome nefrosica; Asplenia congenita o acquisita o disfunzione splenica; Immunodeficienza congenita o acquisita: include i deficit dei linfociti B (umorale) o dei linfociti T, i deficit del complemento (in particolare i deficit C1, C2, C3, e C4), e i disordini della funzione fagocitica (esclusa la malattia granulomatosa cronica); Neoplasie maligne diffuse; Infezione da HIV; Malattie onco-ematologiche (M. di Hodgkin, Leucemia, Linfoma, Mieloma Multiplo); Immunosoppressione iatrogena: include le malattie che richiedono trattamenti con farmaci immunsoppressivi compresi gli steroidi sistemicamente a lungo termine e la radioterapia; Anemia a cellule falciformi ed altre emoglobinopatie; Trapianto di organo solido

**serie incompleta = non aver ricevuto tutte le dosi né nella serie raccomandata né di una serie di recupero adeguata all'età.

Tabella 3.3. Raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica in adulti di età compresa tra 18 e 64 anni con condizioni mediche croniche*

PRECEDENTE VACCINAZIONE	RACCOMANDAZIONI	
Nessuna o non nota	Singola dose di PCV20 (Nei soggetti ad alto rischio, a giudizio del medico, può essere considerata una ulteriore dose di PPSV23 a distanza di almeno 1 anno da PCV20)	
Solo PCV13	OPZIONE 1 Singola dose di PCV20 almeno 1 anno dopo la dose di PCV13	OPZIONE 2 Singola dose di PPSV23 a distanza di almeno 1 anno da PCV13. Quando il paziente compie 65 anni rivedere le raccomandazioni sulla vaccinazione
Solo PPSV23	Singola dose di PCV20 almeno 1 anno dopo la dose di PPSV23	
PCV13 e PPSV23	Nessun vaccino raccomandato in questo momento. Rivedere le raccomandazioni quando il paziente compie 65 anni	

*Cardiopatia cronica, Malattia Polmonare cronica, Diabete mellito, Epatopatia cronica, Alcoolismo cronico

Tabella 3.4. Raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica in adulti di età compresa tra 18 e 64 anni con specifiche condizioni di immunocompromissione*

PRECEDENTE VACCINAZIONE	RACCOMANDAZIONI	
Nessuna o non nota	Singola dose di PCV20. (Considerare la somministrazione di una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane dalla dose del PCV per ridurre al minimo il rischio di malattia pneumococcica invasiva causata da sierotipi unici per PPSV23 in questi gruppi vulnerabili)	
Solo PCV13	OPZIONE 1 Singola dose di PCV20 almeno 1 anno dopo la dose di PCV13	OPZIONE 2 1 dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV13. Somministrare una seconda dose di PPSV23 a distanza di almeno 5 anni dalla precedente. Quando il paziente compie 65 anni rivedere nuovamente le raccomandazioni sulla vaccinazione.
Solo PPSV23	Singola dose di PCV20 almeno 1 anno dopo la dose di PPSV23	
PCV13 e 1 dose di PPSV23 (in ogni ordine)	Singola dose di PCV20 almeno 5 anni dopo l'ultima dose di vaccino pneumococcico (PCV13 o PPSV23)	
PCV13 e 2 dosi di PPSV23 (in ogni ordine)	Nessun vaccino raccomandato in questo momento. Rivedere di nuovo le raccomandazioni sulla vaccinazione quando il paziente compie 65 anni	

*Insufficienza Renale Cronica; Sindrome nefrosica; Asplenia congenita o acquisita; Immunodeficienza congenita o acquisita: include i deficit dei linfociti B (umorale) o dei linfociti T, i deficit del complemento (in particolare i deficit C1, C2, C3, e C4), e i disordini della funzione fagocitica (esclusa la malattia granulomatosa cronica); Neoplasie maligne diffuse; Infezione da HIV; Malattie oncoematologiche (M. di Hodgkin, Leucemia, Linfoma, Mieloma Multiplo); Immunosoppressione iatrogena: include le malattie che richiedono trattamenti con farmaci immunosoppressivi compresi gli steroidi sistemicamente a lungo termine e la radioterapia; Anemia a cellule falciformi ed altre emoglobinopatie; Trapianto di organo solido

Tabella 3.5. Raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica in adulti di età compresa tra 18 e 64 anni con impianto cocleare o perdita di liquido cerebrospinale

PRECEDENTE VACCINAZIONE	RACCOMANDAZIONI	
Nessuna o non nota	Singola dose di PCV20 (Considerare la somministrare in modalità sequenziale di 1 dose di PPSV23 dopo PCV ad almeno 8 settimane di distanza per ridurre al minimo il rischio di malattia pneumococcica invasiva causata da sierotipi unici per PPSV23 in questi gruppi vulnerabili)	
Solo PCV13	OPZIONE 1 Singola dose di PCV20 almeno 1 anno dopo la dose di PCV13	OPZIONE 2 Singola dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV13. Rivedere nuovamente le raccomandazioni sulla vaccinazione quando il paziente compie 65 anni
Solo PPSV23	Singola dose di PCV20 almeno 1 anno dopo la dose di PPSV23	
PCV13 e 1 dose di PPSV23	OPZIONE 1 Singola dose di PCV20 dopo un intervallo \geq 5 anni dall'ultima dose	OPZIONE 2 Nessun vaccino raccomandato in questo momento. Rivedere di nuovo le raccomandazioni sulla vaccinazione quando il paziente compie 65 anni

Tabella 3.6. Raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica in soggetti che hanno ricevuto trapianto di cellule staminali emopoietiche

VACCINO RICEVUTO DOPO IL TRAPIANTO	RACCOMANDAZIONI
Nessuno	Dopo 3-6 mesi dal trapianto: <ul style="list-style-type: none"> 3 dosi di PCV20, a distanza di 4 settimane l'una dall'altra Somministrare una quarta dose di PCV20 \geq 6 mesi dopo la terza dose di PCV20, o \geq 12 mesi dopo l'HSCT
\geq 1 dose di PCV13 o PCV15 dopo l'HSCT ma non tutte le 4 dosi di vaccino pneumococcico coniugato	Somministrare \geq 1 dose di PCV20 per completare la serie di 4 dosi di PCV.

Tabella 3.7. Raccomandazioni per la vaccinazione pneumococcica in adulti di età ≥ 65 anni

PRECEDENTE VACCINAZIONE	RACCOMANDAZIONI	
	<i>Soggetti con condizioni mediche croniche*</i>	<i>Soggetti con una condizione immunocompromissione** o portatori di impianto cocleare o con perdita di liquido cerebrospinale</i>
Nessuna o non nota	Singola dose di PCV20 (Nei soggetti ad alto rischio, a giudizio del medico, può essere considerata una ulteriore dose di PPSV23 a distanza di almeno 1 anno da PCV20)	Singola dose di PCV20 (Considerare la somministrazione sequenziale di una dose di PPSV23 con intervallo minimo di 8 settimane da PCV20 per ridurre al minimo il rischio di malattia invasiva causata da sierotipi unici per PPSV23 in questi gruppi vulnerabili)
Solo PCV13 ad ogni età	OPZIONE 1 Singola dose di PCV20 dopo un intervallo ≥ 1 anno dall'ultima dose di PCV13 OPZIONE 2 Singola dose di PPSV23 a distanza di almeno 1 anno da PCV13	OPZIONE 1 Singola dose di PCV20 dopo un intervallo ≥ 1 anno dall'ultima dose di PCV13 OPZIONE 2 Singola dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV13
Solo PPSV23 ad ogni età	Singola dose di PCV20 almeno 1 anno dopo la dose di PPSV23	
PCV13 ad ogni età e PPSV23 ad un'età < 65 anni	Singola dose di PCV20 almeno 5 anni dopo l'ultima dose di vaccino pneumococcico	

*Cardiopatia cronica, Malattia Polmonare cronica, Diabete mellito, Epatopatia cronica, Alcoolismo cronico

**Insufficienza Renale Cronica; Sindrome nefrosica; Asplenia congenita o acquisita; Immunodeficienza congenita o acquisita: include i deficit dei linfociti B (umorale) o dei linfociti T, i deficit del complemento (in particolare i deficit C1, C2, C3, e C4), e i disordini della funzione fagocitica (esclusa la malattia granulomatosa cronica); Neoplasie maligne diffuse; Infezione da HIV; Malattie oncoematologiche (M. di Hodgkin, Leucemia, Linfoma, Mieloma Multiplo); Immunosoppressione iatrogena: include le malattie che richiedono trattamenti con farmaci immunosoppressivi compresi gli steroidi sistemicamente a lungo termine e la radioterapia; Anemia a cellule falciformi ed altre emoglobinopatie; Trapianto di organo solido.

3.2 Vaccinazione contro l'Herpes Zoster

Vaccini disponibili

Sono al momento disponibili 2 tipi di vaccino anti Herpes Zoster (HZ), il vaccino vivo attenuato (ZLV: *Zoster Live Vaccine*) e il vaccino ricombinante adiuvato (RZV: *Recombinant zoster vaccine*). Vista la miglior efficacia persistente nel medio-lungo periodo soprattutto per le complicanze da infezione da HZ a partire dalla pubblicazione del presente documento si prevede l'utilizzo del RZV per tutte le categorie a rischio e per le coorti di età previste dal PNPV 2023-2025.

Condizioni patologiche per le quali si raccomanda la vaccinazione

Si raccomanda l'immunizzazione contro l'Herpes Zoster con **RZV** ai soggetti con le seguenti condizioni patologiche:

- Diabete mellito;
- BPCO e asma bronchiale;
- Malattie dell'apparato cardio-circolatorio (esclusa ipertensione arteriosa isolata);
- Cirrosi epatica o epatopatia cronica grave;
- Malattia renale cronica;
- Immunodeficienza o destinati a terapia immunosoppressiva:
 - Immunodeficienze secondarie a trattamento farmacologico o candidati a terapia immunosoppressiva (es: terapia corticosteroidea ad alto dosaggio, farmaci immunosoppressori, farmaci biologici con rilevante impatto sulla funzionalità del sistema immunitario etc.)
 - Infezione da HIV
 - Patologia oncologica o onco-ematologica
 - Trapianto di organo solido (anche candidato)
 - Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
- Soggetti con recidive (almeno due recidive di riattivazione documentate), o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster.

Guida clinica

Schedula vaccinale

Sono necessarie due dosi di RZV indipendentemente dalla storia di precedente herpes zoster o di precedente immunizzazione con vaccino vivo (LZV). La seconda dose di RZV dovrebbe essere somministrata 2-6 mesi dopo la prima;

- Per le persone immunocompromesse o che potrebbero diventarlo e che trarrebbero beneficio dal completamento della serie in un periodo più breve, la seconda dose può essere somministrata 1-2 mesi dopo la prima;
- Se la seconda dose di RZV viene somministrata prima di 4 settimane dopo la prima, dovrebbe essere ripetuta almeno 4 settimane dopo;
- Il ciclo vaccinale non deve essere riavviato se sono trascorsi più di 6 mesi tra la prima e la seconda dose.

Timing vaccinale

Quando possibile, i pazienti dovrebbero essere vaccinati prima di diventare immunodepressi. Se questo non è possibile, la vaccinazione dovrebbe essere somministrata quando è probabile che la risposta immunitaria sia più robusta. I fattori da considerare nella valutazione del livello generale di competenza immunitaria includono:

- Gravità e durata della malattia;
- Stabilità clinica;
- Complicanze e comorbidità;
- Qualsiasi trattamento potenzialmente immunosoppressore.

Il rischio di rinviare la vaccinazione nei pazienti immunocompromessi, dovrebbe essere valutato rispetto a una possibile ridotta risposta alla vaccinazione se somministrata durante i periodi di più intensa. Immunosoppressione.

Immunizzazione di soggetti con specifiche condizioni di immunocompromissione

- Riceventi trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)
 - HSCT autologo: somministrare RZV almeno 3-12 mesi dopo il trapianto, a seconda dei tempi di interruzione della terapia antivirale profilattica; è preferibile che la vaccinazione venga somministrata prima dell'interruzione della terapia antivirale.
 - HSCT allogenico: somministrare RZV almeno 6-12 mesi dopo il trapianto, a seconda dei tempi di interruzione della terapia antivirale profilattica; è preferibile che la vaccinazione venga somministrata prima dell'interruzione della terapia antivirale.
- Riceventi trapianto di organi solidi
 - Quando possibile, somministrare RZV prima del trapianto;
 - Se la vaccinazione prima del trapianto non è possibile, somministrare RZV almeno 6-12 mesi dopo il trapianto, preferibilmente in una fase stabile (nessun rigetto recente) e durante l'immunosoppressione di mantenimento.
- Pazienti con patologia oncologica o oncoematologica

- Quando possibile, somministrare RZV prima della chemioterapia, del trattamento con farmaci immunosoppressori, della radioterapia o della splenectomia;
- Se questo non è possibile, somministrare RZV quando il sistema immunitario non è più soppresso in modo acuto, o, per i pazienti che ricevono terapie immunosoppressive continue, quando è probabile che la risposta immunitaria sia più robusta;
- Per i pazienti che ricevono terapie anti-cellule B (ad esempio rituximab), somministrare una dose di RZV circa 4 settimane prima della successiva dose programmata.
- **Persone con infezione da HIV**
 - Il trattamento antiretrovirale può migliorare la risposta immunitaria alla vaccinazione;
 - Sebbene sia stata osservata una maggiore immunogenicità in presenza di soppressione della carica virale e di conta di cellule CD4 più elevata, la immunizzazione non deve essere ritardata in assenza di tali criteri, soprattutto se ciò comporterebbe un ritardo significativo della somministrazione del vaccino;
 - I pazienti con HIV avanzato dovrebbero ricevere RZV, perché il rischio di HZ aumenta ulteriormente in un contesto di grave compromissione immunitaria.
- **Pazienti con condizioni autoimmuni e infiammatorie**
 - Idealmente la vaccinazione dovrebbe essere eseguita in fase di malattia ben controllata e non durante le fasi acute o le riacutizzazioni;
 - Quando possibile, somministrare RZV prima di iniziare la terapia con farmaci immunosoppressori;
 - Se la vaccinazione prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva non è possibile, somministrare RZV quando si prevede che l'immunosoppressione sia bassa;
 - Per i pazienti che ricevono terapie anti-cellule B (ad esempio rituximab), somministrare una dose di RZV circa 4 settimane prima della successiva terapia programmata.

Precedente vaccinazione contro la varicella o l'herpes zoster

- RZV può essere somministrato a persone che hanno precedentemente ricevuto il vaccino contro la varicella: RZV va somministrato a distanza di almeno 8 settimane dal vaccino anti-varicella;
- Nei soggetti precedentemente vaccinati con ZLV, RZV può essere somministrato a distanza di almeno 2 mesi a giudizio del medico nei soggetti ad alto rischio.

Farmaci antivirali

- Poiché RZV non è un vaccino a virus vivo, può essere somministrato durante la terapia con farmaci antivirali (aciclovir, famaciclovir e valaciclovir);

- Nei pazienti che assumono farmaci antivirali a scopo profilattico (ad esempio, i riceventi di HSCT), la vaccinazione con RZV dovrebbe idealmente essere iniziata circa 2 mesi prima dell'interruzione della terapia antivirale.

Persone senza evidenza di immunità alla varicella

Le persone che non hanno avuto la varicella né hanno ricevuto il vaccino contro la varicella non sono a rischio di herpes zoster. Tuttavia, più del 99% delle persone nate prima del 1980 hanno avuto la varicella, anche se non lo ricordano. Pertanto per le persone immunocompetenti di età ≥ 50 anni, ai fini della somministrazione di RZV, non è necessaria la verifica di immunità alla varicella.

I bambini e gli adolescenti che hanno ricevuto il vaccino vivo attenuato contro la varicella corrono un rischio inferiore di sviluppare herpes zoster rispetto a quelli che hanno avuto la varicella.

RZV non è al momento indicato per la prevenzione della varicella. Pertanto il ricevimento del vaccino RZV non è considerato prova di immunità alla varicella e una dose di RZV non può essere considerata come una delle due dosi della serie primaria di vaccino contro la varicella.

Sebbene le persone nate prima del 1980 siano considerate immuni alla varicella, questo criterio non si applica ai soggetti immunocompromessi per i quali è necessaria l'evidenza di immunità alla varicella a conferma della necessità di RZV.

Persone con storia di Herpes Zoster o con episodio di Herpes Zoster in atto

L'herpes zoster può ripresentarsi. Le persone con una storia di herpes zoster dovrebbero, pertanto, ricevere RZV. RZV non deve essere somministrato durante un episodio acuto di herpes zoster: la vaccinazione deve essere differita fino al superamento della fase acuta della malattia.

3.3 Vaccinazione contro Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR)

Si raccomanda la vaccinazione alle persone suscettibili anche a una sola delle tre malattie e che sono affette dalle seguenti condizioni patologiche:

- Alcolismo cronico
- Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia
- Deficienza dei fattori terminali del complemento
- Diabete mellito
- Immunodepressione con conta dei linfociti T CD4+ $\geq 200/\text{mL}$
- Infezioni da HIV con conta dei linfociti T CD4+ $\geq 200/\text{mL}$
- Insufficienza renale/surrenalica cronica
- Malattie epatiche croniche gravi
- Malattie polmonari croniche
- Soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati

La vaccinazione è inoltre raccomandata nei soggetti conviventi con persone affette dalle patologie sopra elencate.

Nei bambini di età ≥ 12 mesi che non sono stati immunizzati secondo il programma di routine, è raccomandata una serie primaria di 2 dosi di MPR (o MPRV). L'intervallo minimo tra le dosi di vaccino contenente il morbillo è di 4 settimane.

Gli adolescenti suscettibili al morbillo devono ricevere 2 dosi di vaccino MPR, somministrate ad almeno 4 settimane di distanza.

Gli adulti senza evidenza di immunità dovrebbero ricevere 1 o 2 dosi di vaccino MPR a seconda della patologia a cui sono suscettibili. Se sono necessarie 2 dosi, il vaccino MPR deve essere somministrato con un intervallo minimo di 4 settimane tra le dosi.

Il vaccino MPR dovrebbe essere offerto di routine ai soggetti con malattie croniche che non sono immunocompromessi. Il vaccino MPR è controindicato nei soggetti gravemente immunocompromessi come le persone con infezione da HIV che hanno evidenza di grave immunosoppressione cioè percentuale di CD4 $<15\%$ (tutte le età) o conta di CD4 <200 linfociti/mm³ in età > 5 anni.

3.4 Vaccinazione contro la Varicella

Le seguenti condizioni patologiche sono considerate ad elevato rischio e di conseguenza si raccomanda l'adeguata immunizzazione dei soggetti suscettibili:

- Alcolismo cronico;
- Asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia;
- Deficienza terminale del complemento;
- Diabete mellito;
- Epatopatie croniche;
- Infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una conta di CD4 $\geq 200/\text{mL}$;
- Insufficienza renale/surrenalica cronica;
- Leucemia linfatica acuta in remissione, a distanza di almeno tre mesi dal termine dell'ultimo ciclo di chemioterapia e con parametri immunologici compatibili;
- Malattie neoplastiche in remissione e ad almeno tre mesi di distanza dall'ultima chemioterapia e dopo valutazione della ricostituzione immunitaria;
- Malattie polmonari croniche (in particolare fibrosi cistica);
- Soggetti affetti da patologie del motoneurone;
- Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva (almeno 4 settimane prima dell'inizio del trattamento);
- Soggetti in attesa di trapianto d'organo;
- Soggetti riceventi fattori della coagulazione concentrati;

La vaccinazione è inoltre raccomandata nei soggetti conviventi con persone affette dalle patologie sopra elencate. Si raccomanda in particolare la vaccinazione di soggetti suscettibili conviventi con persone affette da immunodepressione severa, allo scopo di proteggere al meglio questi soggetti ad elevato rischio, in quanto per essi non è raccomandata la somministrazione di vaccini vivi attenuati, con particolare riferimento a:

- Soggetti affetti da neoplasie che possono alterare i meccanismi immunitari;
- Soggetti con AIDS o HIV con conta CD4 $< 200/\text{mL}$;
- Soggetti con deficit dell'immunità cellulare;
- Soggetti con disgammaglobulinemia o ipogammaglobulinemia;
- Soggetti in terapia immunosoppressiva a lungo termine.

Il vaccino contenente varicella è disponibile come vaccino monovalente contro la varicella o come vaccino combinato multivalente contro morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV o MPRV).

I Bambini non immunizzati secondo il programma di routine, gli adolescenti e adulti suscettibili dovrebbero ricevere 2 dosi di vaccino. Nei soggetti di età inferiore a 13 anni l'intervallo raccomandato tra le 2 dosi è di 3 mesi ma quando è richiesta una protezione rapida, può essere utilizzato un

intervallo minimo di 4 settimane. Per soggetti di età pari o superiore a 13 anni l'intervallo raccomandato tra le 2 dosi 6 settimane (intervallo minimo: 4 settimane).

I riceventi trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) devono essere considerati suscettibili nel periodo post-trapianto, indipendentemente da vaccinazione, sierologia positiva e anamnesi di varicella o Herpes Zoster nel pre-trapianto. Ai fini della profilassi post-esposizione, una persona immunodepressa con un test anticorpale negativo deve essere considerata suscettibile.

Nei soggetti suscettibili con asplenia/ iposplenia, malattia renale cronica/dialisi, malattia polmonare cronica sono raccomandate 2 dosi di vaccino a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra.

Gli individui con malattie autoimmuni non trattati con farmaci immunosoppressori non sono considerati significativamente immunocompromessi e dovrebbero ricevere l'immunizzazione contro la varicella. Alcuni agenti che modificano la malattia reumatica come l'idrossiclorochina o la sulfasalazina non sono considerati immunosoppressori ai fini della somministrazione di vaccini vivi. Per i bambini e gli adolescenti in terapia cronica con salicilati, è necessario prestare particolare attenzione quando si somministrano vaccini contro la varicella a causa di un'associazione tra infezione di tipo selvaggio, terapia con salicilati e sindrome di Reye. Idealmente, questi individui dovrebbero essere considerati una priorità per ricevere l'immunizzazione contro la varicella prima dell'inizio della terapia cronica con salicilati.

Le persone con disturbi demielinizzanti, inclusa la sclerosi multipla, dovrebbero ricevere tutte le vaccinazioni raccomandate di routine, compreso il vaccino contenente varicella.

La vaccinazione è controindicata nelle condizioni di grave immunocompromissione.

La vaccinazione con vaccino monovalente può essere presa in considerazione nei soggetti con Infezione da HIV, senza evidenza di immunità, con percentuali di CD4 \geq 15% e conta di CD4 \geq 200 cellule/mm³: si raccomanda una serie primaria di 2 dosi somministrate a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra. La vaccinazione è controindicata nelle persone con infezione da infezione da HIV con percentuale di CD4 < 15% o conta di CD4 < 200 cellule/mm³.

3.5 Vaccinazione contro l'Epatite A

Si raccomanda l'effettuazione del vaccino per l'epatite A nelle seguenti categorie di soggetti con condizioni patologiche a rischio:

- Soggetti affetti da epatopatia cronica (in conseguenza della maggiore suscettibilità di tali pazienti per l'insorgenza di forme fulminanti e aggravamento della forma in atto) incluse (ma non limitate a):
 - cirrosi/steatosi epatica;
 - epatite cronica HBV/HCV-correlata o autoimmune o livello di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) persistentemente superiore al doppio del limite superiore della norma;
 - malattia epatica alcolica;
- Pazienti con coagulopatie tali da richiedere terapia a lungo termine con derivati di natura ematica;
- Individui con disturbi da uso di sostanze iniettabili e non iniettabili;
- Soggetti candidati o riceventi trapianto di fegato;
- Soggetti con infezione da HIV;
- Uomini che fanno sesso con uomini (MSM: Men Who Have Sex with Men).

Il Vaccino contro l'Epatite A (HepA) è costituito dal Virus dell'epatite A inattivato prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5) adsorbite su idrossido di alluminio come adiuvante. L'immunizzazione primaria si ottiene con 1 dose di vaccino monovalente e con una seconda dose somministrata da 6 a 18 mesi dopo la prima, a seconda del prodotto (tabella 3.8). Con poche eccezioni, le persone con indicazioni sia per il vaccino HepA che per quello contro l'epatite B (HepB) dovrebbero essere immunizzate con il vaccino combinato antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B rDNA (HepA-HepB).

Tabella 3.8. Vaccini anti epatite A

VACCINO	DOSE	INDICAZIONI ETA' (ANNI)	SCHEDULA	BOOSTER
Vaccino inattivato dell'epatite A	0.5 mL (720 Unità ELISA)	1-15	0, 6-12 mesi	No
	1.0 mL (1440 Unità ELISA)	≥16	0, 6-12 mesi	No
	0.5 mL (25 U)	1-17	0, 6-18 mesi	No
	1.0 mL (50 U)	≥18	0, 6-18 mesi	No
	0.5 mL (160 Unità Test Elisa)	≥16	0, 6-12 mesi	No
Vaccino combinato (HepA-HepB)	1.0 mL (720 Unità ELISA HAV + 20 µg HBsAg)	≥16	0, 1, 6 mesi	No
			0, 7, 21 giorni	12 mesi

L'immunizzazione con HepA è raccomandata per le persone suscettibili affette da malattia epatica cronica, comprese quelle con infezione da HCV e i portatori cronici di HBsAg, perché sono a rischio

di malattia più grave in caso di infezione da HAV. La vaccinazione HepA dovrebbe essere completata precocemente nel corso della malattia poiché la risposta immunitaria al vaccino non è ottimale nella malattia epatica avanzata.

La vaccinazione anti epatite A è raccomandata per le persone che ricevono ripetutamente fattori della coagulazione derivati dal plasma. Il metodo solvente-detergente utilizzato per preparare i concentrati di fattori della coagulazione da pool di plasma potrebbe non inattivare in modo affidabile il virus HAV. Sebbene non vi sia attualmente alcuna evidenza di trasmissione di HAV da parte di fattori della coagulazione e il rischio correlato alle trasfusioni è estremamente basso perché tutto il plasma raccolto viene testato per HAV, per la teorica possibilità di infezione, si può prendere in considerazione l'immunizzazione con HepA degli individui che ricevono a lungo termine derivati di natura ematica.

Epidemie di epatite A si verificano frequentemente tra le persone che fanno uso di droghe iniettabili o non iniettabili. La trasmissione avviene per via fecale-orale (favorita da cattive pratiche igieniche o da mancanza di servizi igienico-sanitari adeguati) ma potrebbe verificarsi anche per via percutanea tra persone che usano sostanze iniettabili. La sieropositività all'HAV rimane bassa in questa popolazione.

Sono stati segnalati frequentemente focolai di epatite A tra i MSM. Dal 2016 focolai multipli di epatite A tra MSM sono risultati correlati a viaggi in aree a rischio di trasmissione. L'epidemiologia molecolare dimostra che i ceppi di HAV circolanti tra MSM sono simili suggerendo che in questa popolazione si verificano catene di trasmissione. La copertura vaccinale tra gli MSM rimane subottimale.

3.6 Vaccinazione contro l'Epatite B

La vaccinazione è raccomandata a tutti gli adulti non precedentemente vaccinati affetti dalle seguenti condizioni patologiche di rischio:

- Diabete;
- Emodializzati e insufficienza renale cronica;
- Pazienti politrasfusi ed emofiliaci;
- Epatopatie croniche incluse (ma non limitate a):
 - Epatopatia cronica HCV correlata; Cirrosi; Steatosi epatica; Epatopatia alcolicaEpatite autoimmune; Livello di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST) persistentemente superiore al doppio del limite superiore della norma;
- Lesioni eczematose croniche o psoriasiche della cute delle mani;
- Infezione da HIV e altre condizioni di immunocompromissione;
- Soggetti istituzionalizzati in centri per persone con disabilità fisiche e mentali;
- Soggetti candidati o sottoposti a trapianto di organo solido;
- Soggetti sottoposti a HSCT;
- Soggetti dediti alla prostituzione o con rapporti sessuali a rischio (partner sessuali multipli o mancato utilizzo del preservativo nel corso di rapporti occasionali);
- Persone che fanno uso di sostanze per via iniettiva;
- Donatori di sangue;
- Detenuti (la prevalenza dell'infezione cronica da HBV è più elevata tra i detenuti rispetto alla popolazione generale);
- Uomini che fanno sesso con uomini (MSM: Men Who Have Sex with Men);
- Vittime di punture accidentali con aghi potenzialmente infetti (post-esposizione).

La vaccinazione è inoltre raccomandata nei conviventi e contatti di soggetti HBsAg positivi, indipendentemente dall'età.

Le persone con malattie epatiche croniche di qualsiasi causa, sebbene potrebbero non avere un rischio maggiore di infezione da HBV, sono a rischio di malattia più grave in caso di infezione da virus dell'epatite B.

Ad eccezione delle persone con insufficienza renale cronica e con alcune condizioni di immunocompromissione che richiedono un dosaggio più elevato di antigene, gli adulti con indicazioni per l'immunizzazione sia contro l'epatite A che contro l'epatite B dovrebbero ricevere il vaccino combinato HepA-HepB. Una volta iniziata una serie vaccinale HepA-HepB, è preferibile completarla con il vaccino combinato. Il vaccino monovalente HepB può essere utilizzato per completare una serie iniziata con HepA-HepB. Il vaccino combinato HepA-HepB può essere

utilizzato per completare una serie iniziata con un prodotto monovalente utilizzando la schedula raccomandata 0, 1, 6 mesi.

Le persone con malattia renale cronica possono rispondere in modo subottimale al vaccino HepB e sperimentare un declino più rapido dei titoli anti-HBs, per cui è raccomandata l'immunizzazione con una dose di vaccino più elevata o con vaccino adiuvato. Il vaccino HepB adiuvato è indicato in pazienti di età ≥ 15 anni affetti da insufficienza renale, inclusi i pazienti in pre-emiodialisi ed emodialisi. La schedula prevede 4 dosi 0, 1, 2 e 6 mesi. I soggetti che hanno risposto inizialmente al vaccino possono richiedere periodicamente dosi di richiamo se i titoli anti-HBs scendono al di sotto di 10 UI/L.

Nei soggetti con epatopatia cronica la vaccinazione dovrebbe essere completata precocemente nel corso della malattia poiché la risposta immunitaria al vaccino non è ottimale nella malattia epatica avanzata. I test sierologici post-immunizzazione possono essere utilizzati per confermare la risposta al vaccino. Anche nei soggetti con malattia epatica avanzata che non dimostrano un titolo anti-HBs adeguato dopo il ciclo iniziale di immunizzazione, si dovrebbe prendere in considerazione l'offerta di una dose di vaccino più elevata.

Il vaccino HepB può essere somministrato alle persone immunocompromesse. Dopo l'immunizzazione primaria può essere preso in considerazione all'inizio il monitoraggio annuale dei livelli di anticorpi anti-HBs, mentre la periodicità di ulteriori test sierologici post-immunizzazione dovrebbe essere stabilita sulla base della gravità dello stato di immunocompromissione e della persistenza del rischio di infezione da HBV. Dovrebbero essere somministrate dosi di richiamo se i titoli anti-HBs scendono al di sotto di 10 UI/L. Alcune persone immunocompromesse possono richiedere dosi di vaccino più elevate.

Gli individui ad alto rischio di infezione o complicanze dell'HBV che non sviluppano un titolo anti-HBs di almeno 10 UI/L dopo la serie iniziale dovrebbero ricevere una seconda serie di 3 dosi.

Il rischio più elevato di trasmissione di HBV e del successivo instaurarsi dello stato di portatore cronico si ha nei neonati esposti durante il parto a madri portatrici di HBsAg.

In questi si raccomanda:

- una prima dose di vaccino monovalente anti-epatite B entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche;
- una seconda dose di vaccino monovalente a distanza di 4 settimane dalla prima;
- a partire dalla terza dose dal 61° giorno, seguire il calendario con il vaccino combinato esavalente.

3.7 Vaccinazione contro la Malattia meningococcica invasiva da sierogruppi A, C, Y, W₁₃₅ e B di *Neisseria meningitidis*

L'immunizzazione è raccomandata nei soggetti affetti dalle seguenti condizioni patologiche:

- Asplenia funzionale o anatomica;
- Difetti congeniti del complemento (C3, C5-9, properdina, Fattore D, e Fattore H);
- Deficit acquisito del complemento dovuto terapia con inibitori terminali del complemento (p. es., eculizumab, ravulizumab);
- Diabete mellito di tipo 1;
- Difetti dei Toll-like receptors di tipo 4;
- Emoglobinopatie quali talassemia e anemia falciforme;
- Epatopatie croniche gravi;
- Immunodeficienze combinate di cellule T e B;
- Immunodepressione congenita o acquisita (in particolare in caso di trapianto d'organo, terapia antineoplastica o terapia sistemica corticosteroidea ad alte dosi);
- Infezione da HIV;
- Insufficienza renale/surrenalica cronica;
- Perdite di liquido cerebrospinale da traumi o intervento;
- Portatori di impianto cocleare.

La vaccinazione è inoltre raccomandata nei conviventi dei soggetti affetti dalle patologie sopra elencate.

Sono attualmente disponibili in Italia:

- 3 vaccini meningococcici polisaccaridici coniugati quadrivalenti (Men ACWY) (tabella 3.9):
 - 2 coniugati con Tosoide Tetanico (TT): Men ACWY – TT;
 - 1 coniugato con la proteina CRM197 (tosoide difterico geneticamente detossificato): Men ACWY – CRM197.
- 2 vaccini contro il Meningococco B (MenB):
 - 4CMenB, indicato nei soggetti di età superiore o uguale a due mesi;
 - MenB-fHBP, indicato nelle persone di età pari o superiore a 10 anni.

La FDA statunitense ha recentemente approvato il primo vaccino pentavalente che combina Men ACWY – TT e MenB-fHBP negli adolescenti e giovani adulti di età compresa tra 10 e 25 anni.

Nelle condizioni ad elevato rischio quali asplenia anatomica o funzionale (inclusa anemia falciforme), infezione da HIV, difetti congeniti del complemento, terapia con inibitori del complemento (p. es., eculizumab, ravulizumab) si raccomandano gli schemi di immunizzazione riportati in tabella 3.10.

Tabella 3.9. Vaccini meningococcici polisaccaridici coniugati A, C, W, ed Y approvati in UE

VACCINO	COMPOSIZIONE	INDICAZIONI
MenACWY-TT	polisaccaridi meningococcici 5 µg MenA, MenC, MenW, MenY coniugati alla proteina del tosseide tetanico 44 µg	Soggetti ≥ 6 settimane (Approvato solo in EU)
	polisaccaridi meningococcici 10 µg MenA, MenC, MenW, MenY coniugati alla proteina del tosseide tetanico 55 µg	Soggetti ≥ 12 mesi (EU)
Men ACWY – CRM197	oligosaccaridi meningococcici 10 µg MenA, 5 µg MenC, MenW, MenY coniugati con Proteina Corynebacterium diphtheriae CRM197 da 3,3 a 33,3 µg	Soggetti ≥ 2 anni (EU)

Tabella 3.10. Programmi e intervalli di vaccinazione meningococcica raccomandati nelle persone ad elevato rischio		
Età	Men ACWY	MenB
2-11 mesi	2 dosi di MenACWY-TT somministrate ad almeno 8 settimane di distanza con una terza dose tra 12 e 23 mesi di età e a distanza di almeno 8 settimane dalla dose precedente	<ul style="list-style-type: none"> 2-5 mesi <p>4CMenB: serie primaria di 3 dosi ad almeno 4 settimane di distanza o di 2 dosi ad almeno 8 settimane di distanza. Dose booster tra i 12 e i 15 mesi a distanza di almeno 6 mesi dalla serie primaria</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 e 11 mesi <p>4CMenB: serie primaria di 2 dosi a distanza di almeno 8 settimane; dose booster nel secondo anno di vita ad almeno 8 settimane di distanza dal ciclo primario</p>
12-23 mesi	2 dosi di MenACWY-TT somministrate ad almeno 8 settimane di distanza	4CMenB: serie primaria di 2 dosi a distanza di almeno 8 settimane; dose booster dopo 12-23 mesi dal ciclo primario
2-9 anni	2 dosi di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM somministrate ad almeno 8 settimane di distanza <i>Richiami (se la persona rimane a aumento del rischio):</i> - età <7 anni: dose singola dopo 3 anni dalla vaccinazione primaria e successivamente ogni 5 anni - età ≥ 7 anni: dose singola dopo 5 anni dalla vaccinazione primaria e successivamente ogni 5 anni	4CMenB: serie primaria di 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane <i>Richiami (se la persona rimane ad aumentato rischio)</i> Dose singola a 1 anno dopo il completamento della vaccinazione primaria e successivamente ogni 2-3 anni
≥ 10 anni	2 dosi di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM somministrate ad almeno 8 settimane di distanza <i>Richiami (se la persona rimane a aumento del rischio):</i> Dose singola a 5 anni dopo la vaccinazione primaria e successivamente ogni 5 anni	Vaccinazione primaria: <ul style="list-style-type: none"> MenB-4C: 2 dosi a ≥ 1 mese di distanza <i>oppure</i> MenB-FHbp: 3 dosi a 0, 1-2 e 6 mesi <i>Richiami (se la persona rimane ad aumentato rischio)</i> Dose singola a 1 anno dopo il completamento della vaccinazione primaria e successivamente ogni 2-3 anni

MenB-4C e MenB-FHbp non sono intercambiabili (utilizzare lo stesso prodotto per tutte le dosi del ciclo). I vaccini MenB possono essere somministrati contemporaneamente ai vaccini MenACWY.

3.8 Vaccinazione contro la malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Tale vaccinazione risulta raccomandata nelle seguenti condizioni patologiche:

- Asplenia di carattere anatomico o funzionale e candidati alla splenectomia;
- Anemia a cellule falciformi;
- Deficit del complemento;
- Chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne;
- Immunodeficienza congenita (primaria) o acquisita;
- Infezione da HIV;
- Neoplasie ematologiche maligne;
- Portatori di impianto cocleare;
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche;
- Trapianto di organo solido.

Per i bambini di età inferiore a 5 anni si raccomanda di seguire il programma vaccinale di routine adeguato all'età fatta eccezione per i riceventi trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Tali soggetti devono ricevere 3 dosi di vaccino Hib a 4 settimane di distanza a partire da 6 a 12 mesi dopo il trapianto indipendentemente dalla precedente immunizzazione contro l'Hib.

Per le persone di età pari o superiore a 5 anni, compresi gli adulti, con condizioni patologiche di rischio è raccomandata la somministrazione una dose di vaccino di Hib indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione e almeno 1 anno dopo qualsiasi dose precedente.

3.9 Vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse (dTAP)

Il calendario prevede la vaccinazione di tutti i soggetti con 5 dosi entro l'adolescenza e un richiamo di dTaP è raccomandato dal calendario ogni 10 anni.

La vaccinazione è raccomandata anche in gravidanza e deve essere offerta nel terzo trimestre (idealmente intorno alla 28a settimana, in un range che va dalla 27a alla 36a settimana) di ogni gravidanza (anche se una vaccinazione è stata effettuata l'anno precedente o se la donna sia in regola con i richiami del vaccino dTaP).

La vaccinazione è raccomandata anche per i conviventi di neonati.

Nei migranti di recente arrivo adulti, che abbiano storia vaccinale incerta o assente, si raccomanda l'offerta attiva del vaccino antidifterite, antitetano, antipertosse e antipolio (richiamo incluso).

3.10 Vaccinazione contro il Papillomavirus umano (HPV)

La vaccinazione con **vaccino 9-valente (9vHPV)** è raccomandata nei seguenti soggetti:

- Donne che sono state trattate per lesioni di tipo CIN2+. La vaccinazione potrà essere somministrata prima del trattamento o successivamente, fino ad un massimo di tre anni dal trattamento stesso;
- Persone con lesioni neoplastiche pre-invasive intraepiteliali HPV-relate, senza distinzione di genere;
- Condizioni di immunocompromissione, inclusa l'infezione da HIV, (valutare in base all'età e al rischio di esposizione). Nei soggetti immunocompromessi inclusi quelli con infezione da HIV è raccomandata una serie primaria di 3 dosi anche per coloro che iniziano la vaccinazione all'età di 9-14 anni;
- Uomini che fanno sesso con uomini (MSM: Men Who Have Sex with Men).

4. Immunizzazione dei soggetti con malattie croniche e con condizioni di immunocompromissione

Immunizzazione dei soggetti con malattie croniche

Le malattie croniche possono aumentare il rischio di infezione o il rischio di sviluppare una malattia più grave se l'infezione viene contratta.

Pertanto, è di fondamentale importanza che le persone immunocompetenti con malattie croniche siano immunizzate sia con vaccini vivi attenuati che con quelli NON vivi (es. inattivati o ricombinanti), secondo i programmi di immunizzazione di routine.

In questa popolazione i vaccini potrebbero risultare meno immunogenici potendosi rendersi necessaria, per ottenere una protezione adeguata, la somministrazione di dosi aggiuntive o di dosaggi più elevati.

Idealmente, le vaccinazioni dovrebbero essere effettuate nelle fasi iniziali della malattia, quando è probabile che le risposte siano simili a quelle della popolazione sana della stessa età.

In generale, gli individui con malattie croniche corrono un rischio più elevato di malattia pneumococcica invasiva, influenza e complicazioni correlate all'influenza e dovrebbero essere immunizzati utilizzando i vaccini e i programmi raccomandati.

Immunizzazione dei soggetti con condizioni di immunocompromissione

Gli individui possono essere immunocompromessi a causa di una condizione congenita, di una malattia o di farmaci che sopprimono la funzione immunitaria.

In generale, le persone immunocompromesse sono più suscettibili alle infezioni prevenibili con vaccino e possono avere forme cliniche gravi.

La sicurezza e l'efficacia dei vaccini nelle persone con alterata immunocompetenza sono dipendenti dal tipo e dal grado di immunosoppressione.

Ogni individuo immunocompresa è diverso e presenta caratteristiche uniche riguardo all'immunizzazione. Le persone immunocompromesse hanno un rischio di malattia grave e morte se non sono adeguatamente immunizzate; d'altra parte l'uso inappropriato di vaccini vivi può causare eventi avversi gravi in alcuni soggetti a causa della replicazione incontrollata del virus o del batterio vaccinale.

I vaccini NON vivi, compresi quelli inattivati e ricombinanti, possono generalmente essere somministrati a persone immunocompromesse, qualora indicato, in quanto gli antigeni contenuti nel vaccino non possono replicarsi e, pertanto, non vi è alcun aumento del rischio di eventi avversi associati alla immunizzazione; per contro l'entità e la durata dell'immunità indotta dal vaccino possono spesso risultare ridotte.

In generale, le persone con grave immunocompromissione o il cui stato immunitario è incerto non dovrebbero ricevere vaccini vivi a causa del rischio di malattie causate dai ceppi vaccinali. Nei soggetti con deficit immunitari meno gravi, i benefici della immunizzazione con i vaccini vivi raccomandati di routine possono, tuttavia, superare i rischi.

Gli individui con immunocompetenza alterata possono avere una inadeguata risposta immunitaria ai vaccini e possono rimanere suscettibili nonostante la vaccinazione. Qualora siano disponibili test sierologici ed esista un chiaro correlato antincorpale di protezione, si dovrebbe prendere in considerazione la misurazione dei titoli anticorpali dopo la vaccinazione per valutare la risposta immunitaria e guidare la rivaccinazione e la gestione post-esposizione. Per i bambini di età inferiore a 18 mesi, la positività di un test sierologico può essere dovuta agli anticorpi materni e pertanto non riflettere una risposta immunitaria attiva nel bambino. I risultati dei test sierologici possono anche essere influenzati dalla presenza di anticorpi passivi nei pazienti che ricevono con immunoglobuline.

Le tabelle e i calendari proposti per ciascuna condizione patologica di rischio mirano ad individuare il percorso vaccinale, indicando le vaccinazioni prioritariamente raccomandate e promuovendo una programmazione che favorisca le co-somministrazioni razionalizzando le tempistiche nel rispetto degli intervalli minimi, al fine di garantire un'immunizzazione sicura, efficace e tempestiva.

Esempi di calendari vaccinali per ciascuna condizione patologica sono riportati in appendice (vedi appendici A1-A12) e considerano prevalentemente il soggetto adulto.

In calce all'appendice è riportata anche una tavola sinottica (Appendice A13) che sintetizza le vaccinazioni previste per ogni condizione patologica per cui è stato realizzato un esempio di calendario vaccinale.

4.1 Cardiopatie croniche e malattie polmonari croniche

Rischio infettivo

Condizioni patologiche che determinano il deficit della funzione di pompa o la diminuzione della capacità respiratoria richiedono un rafforzamento della protezione nei confronti di alcuni agenti patogeni, che in questi soggetti potrebbero comportare complicanze gravi e deficit permanenti. In particolare la prevenzione vaccinale risulta particolarmente efficace.

Nei soggetti con cardiopatia cronica, le infezioni virali e batteriche possono precipitare lo scompenso cardiaco e portare al ricovero ospedaliero. Esistono prove che la somministrazione del vaccino antinfluenzale a soggetti affetti da coronaropatia ha un effetto protettivo sui successivi eventi cardiaci.

Le persone con malattie cardiache croniche hanno un rischio fino a 3,3 volte maggiore di polmonite acquisita in comunità (CAP) e 9,9 volte maggiore di Malattia Invasiva Pneumococcica (IPD) rispetto a quelle senza cardiopatie croniche. La vaccinazione pneumococcica è stata associata a una riduzione del 22% della mortalità per tutte le cause tra gli adulti con malattie cardiovascolari o rischio cardiovascolare molto elevato.

È stata riscontrata un'associazione bidirezionale tra Herpes Zoster (HZ) e patologie cardiovascolari. Individui colpiti da HZ e in particolare HZ oftalmico presentano un rischio aumentato da 1 a 4 volte di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (infarto del miocardio/ictus cerebrale).

Gli individui con malattie polmonari croniche come displasia broncopolmonare, fibrosi cistica, asma o malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) corrono un rischio maggiore di complicanze dell'influenza e dell'infezione da pneumococco.

Le persone con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) hanno un rischio maggiore di essere ricoverate in ospedale con CAP e IPD rispetto alle persone con altre malattie polmonari croniche. Gli adulti di età ≥ 40 anni con BPCO hanno un rischio di ospedalizzazione per CAP 18 volte maggiore rispetto a quelli senza BPCO. L'aumento del rischio nei soggetti con BPCO è verosimilmente dovuto all'aumento dell'uso di corticosteroidi inalatori, alla riduzione dei meccanismi di difesa delle vie aeree e all'associazione con il fumo.

I soggetti affetti da fibrosi cistica corrono anche un rischio maggiore di complicanze legate alla varicella che possono causare un transitorio peggioramento della funzionalità polmonare.

I soggetti con BPCO hanno un maggior rischio di herpes zoster rispetto alla popolazione generale, rischio relativo maggiore per i pazienti in trattamento con steroidi orali.

Vaccinazioni raccomandate

Le persone con malattie cardiache e polmonari croniche dovrebbero ricevere l'immunizzazione di routine, comprese le vaccinazioni antinfluenzale annuale, anti-pneumococcica e contro l'Herpes Zoster (Tabella 4.1).

Il vaccino influenzale vivo attenuato (LAIV) è controindicato nelle persone con asma grave in atto.

Tabella 4.1. Vaccinazioni raccomandate in adulti con malattie cardiache e polmonari croniche		
Vaccinazione	Raccomandazione	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i Pazienti	Singola dose di PCV20 (Nei soggetti ad alto rischio, a giudizio del medico, può essere considerata una dose di PPSV23 a distanza di almeno un anno da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Tutti i soggetti (esclusi quelli con ipertensione arteriosa isolata)	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per le persone immunocompetenti di età \geq 50 anni non è necessaria la verifica di immunità alla varicella
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità	2 dosi a distanza di almeno 4 settimane
VARICELLA	Pazienti senza evidenza di immunità Le persone suscettibili con fibrosi cistica rappresentano una priorità per la vaccinazione contro la varicella	2 dosi a distanza di almeno 3 mesi
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A1.

4.2 Diabete Mellito

Rischio infettivo

È generalmente accettato che il diabete mellito si associa ad un aumentato rischio di alcune infezioni o ad una maggiore severità e/o frequenza di complicanze correlate alle malattie infettive.

Una revisione sistematica della letteratura scientifica condotta su 97 studi prospettici di coorte ha evidenziato anche un aumento della mortalità correlata a processi infettivi nei diabetici, aumento pari a circa 2 volte rispetto alla popolazione generale.

Molteplici meccanismi possono essere implicati nell'aumentata suscettibilità del paziente diabetico alle infezioni. Tra di essi figura un deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e dell'attività fagocitica), un'aumentata apoptosi dei neutrofili, un ridotto rilascio di citochine infiammatorie, disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T, una depressione del sistema antiossidante.

L'esistenza di difetti a carico della funzione polmonare, secondari ad alterazioni strutturali e funzionali del polmone, rappresenta un ulteriore meccanismo ritenuto responsabile dell'aumentata suscettibilità dei soggetti diabetici nei confronti delle infezioni.

Inoltre le complicanze del diabete, cardiovascolari, neurologiche, renali e di altri organi comportano un maggior rischio di infezioni.

È stato riportato che le persone con diabete (di tipo 1 o di tipo 2) hanno un rischio di CAP fino a 1,4 volte maggiore rispetto a quelli senza diabete e un rischio di IPD da 1,4 a 5,9 volte aumentato rispetto a quelli senza altre condizioni di rischio. Il rischio relativo (RR) per la malattia pneumococcica è più elevato tra i giovani adulti con diabete.

I soggetti diabetici presentano un rischio aumentato del 30% di sviluppare Herpes Zoster, soprattutto se > 65 anni, con la possibilità di manifestare una maggiore severità e persistenza di Nevralgia Post-Erpetica rispetto ai non diabetici.

Rispetto agli adulti senza diabete, quelli diabetici hanno una prevalenza aumentata del 60% di infezione da HBV pregressa o presente e il doppio del rischio di contrarre epatite B acuta. I dati suggeriscono anche la possibilità di una più elevata mortalità per epatite B acuta tra i diabetici rispetto alle persone senza diabete.

Recenti evidenze suggeriscono un aumento del rischio di meningiti meningococciche e di malattie invasive da *Haemophilus influenzae* tipo B nei pazienti diabetici, con aumento anche dei tassi di mortalità rispetto alla popolazione non diabetica.

Le persone con altri disturbi metabolici, come patologie della tiroide o obesità patologica (indice di massa corporea pari o superiore a 40) sono ad alto rischio di complicanze legate all'influenza.

Vaccinazioni raccomandate

L'immunizzazione di routine, compreso il vaccino antinfluenzale annuale, è raccomandata nelle persone con disturbi endocrini e metabolici. Oltre all'immunizzazione di routine, i soggetti con diabete dovrebbero ricevere il vaccino pneumococcico e quello contro l'HZ. Non ci sono prove che la vaccinazione interferisca con il controllo glicemico.

Le vaccinazioni raccomandate nelle persone con diabete mellito sono riportate nella tabella 4.2.

Tabella 4.2. Vaccinazioni raccomandate negli adulti con Diabete Mellito		
Vaccinazione	Raccomandazioni	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i Pazienti	Singola dose di PCV20 (Nei soggetti ad alto rischio, a giudizio del medico, può essere considerata una dose di PPSV23 a distanza di almeno un anno da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Tutti i soggetti	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per le persone immunocompetenti di età \geq 50 anni non è necessaria la verifica di immunità alla varicella
EPATITE B	Tutti i pazienti suscettibili	3 dosi: 0, 1, 6 mesi Si raccomanda di verificare che HbsAb sia $>$ 10 mUI/ml. Se il soggetto non dovesse risultare protetto si raccomanda la rivaccinazione
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità	2 dosi a distanza di almeno 4 settimane
VARICELLA	Pazienti senza evidenza di immunità	2 dosi a distanza di almeno 3 mesi
Men ACWY	Pazienti con Diabete mellito tipo 1	1 dose di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM
Men B	Pazienti con Diabete mellito tipo 1	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>Oppure</i> MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A2.

4.3 Malattia epatica cronica

Rischio infettivo

I soggetti affetti da epatopatia cronica devono essere adeguatamente vaccinati perché hanno una riduzione della funzione fagocitaria e difetti nella opsonizzazione degli anticorpi, condizioni che costituiscono un fattore di rischio per alcune delle malattie prevenibili con vaccino.

I rischi di morbilità e mortalità da infezioni batteriche sono elevati tra gli adulti con malattia epatica cronica, soprattutto quelli con cirrosi.

Se la malattia epatica è grave, può verificarsi anche una disfunzione splenica.

L'encefalopatia epatica o il consumo cronico di alcol possono portare a polmonite ab ingestis.

L'alcolismo è anche un fattore di rischio per la malattia pneumococcica invasiva.

I pazienti con ascite hanno una alterata produzione e distribuzione di immunoglobuline.

Negli adulti con malattia epatica cronica l'incidenza di polmonite da tutte le cause è risultata 4,1-5,6 volte più elevata, il rischio di polmonite pneumococcica 4,3-6,4 volte più alto e l'incidenza di IPD 6,4-10,2 volte superiore rispetto agli adulti senza patologie preesistenti. In un altro studio l'incidenza della IPD era 3,8-15,4 volte superiore rispetto agli adulti senza patologie sottostanti.

Le persone con malattia epatica cronica non hanno un rischio maggiore di contrarre l'infezione da HAV ma presentano un aumento del rischio di epatite fulminante quando si verifica un'infezione da virus dell'epatite A.

Gli epatopatici cronici non hanno un rischio aumentato di infezione da HBV, tuttavia, una concomitante infezione cronica da HBV potrebbe aumentare il rischio di epatopatia cronica progressiva in tali soggetti.

Vaccinazioni raccomandate

Le vaccinazioni devono essere completate precocemente nel corso della malattia, possibilmente prima che si determini un'insufficienza epatica, perché la risposta immunitaria può essere sub-ottimale nelle fasi avanzate della malattia (vedi tabella 4.3).

Tabella 4.3. Vaccinazioni raccomandate negli adulti affetti da epatopatia cronica

Vaccinazione	Raccomandazioni	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i Pazienti	Singola dose di PCV20 (Nei soggetti ad alto rischio, a giudizio del medico, può essere considerata una dose di PPSV23 a distanza di almeno un anno da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Pazienti con Cirrosi epatica o epatopatia cronica grave	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per le persone immunocompetenti di età \geq 50 anni non è necessaria la verifica di immunità alla varicella
EPATITE B	Tutti i pazienti suscettibili	3 dosi 0, 1, 6 mesi <i>oppure</i> Vaccino combinato HepA-HepB: 3 dosi 0, 1, 6 mesi Nelle persone con malattia avanzata, valutare la sieroconversione e, se anti-HBs < 10 UI/L, considerare la reimmunizzazione con vaccino a contenuto antigenico aumentato. Raccomandato il monitoraggio periodico del titolo anti-HBs, inizialmente annuale. Il timing e la frequenza ottimali dovrebbero essere basati sulla gravità della condizione clinica e sul rischio continuo di esposizione all'HBV
EPATITE A	Tutti i pazienti	2 dosi a distanza di 6-12 mesi o di 6-18 mesi a seconda del tipo di vaccino <i>oppure</i> vaccino combinato HepA-HepB: 3 dosi 0, 1, 6 mesi
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità	2 dosi a distanza di almeno 4 settimane
VARICELLA	Pazienti senza evidenza di immunità	2 dosi a distanza di almeno 3 mesi
Men ACWY	Pazienti epatopatia cronica grave	1 dose di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM
Men B	Pazienti con epatopatia cronica grave	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>Oppure</i> MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale
COVID-19		Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti
dTap		Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni

Si veda anche Appendice, scheda A3.

4.4 Perdite di liquido cerebrospinale e portatori di impianto cocleare

Rischio infettivo

Le persone con perdita di liquido cerebrospinale dovuta a varie cause (lesioni congenite, fratture del cranio o procedure neurochirurgiche) corrono un rischio maggiore di meningite batterica ricorrente a causa di deficit anatomici nelle barriere naturali del cervello.

Negli adulti con perdita di liquido cerebrospinale è stato riscontrato un rischio di IPD aumentato di 6,4 volte.

I portatori di impianto cocleare hanno un aumentato rischio di meningite batterica, pur trattandosi di un evento relativamente raro.

L'aumento del rischio è stato osservato per più di 2 anni dopo l'intervento.

Fattori indipendenti dall'impianto cocleare possono, inoltre, esporre i bambini affetti da perdita uditiva a un rischio maggiore di meningite batterica. Ad esempio, le malformazioni dell'orecchio interno possono predisporre alla meningite batterica come complicanza dell'infezione dell'orecchio medio e interno.

La meningite batterica nei neonati è una causa importante di sordità acquisita che può portare all'impianto cocleare, e la meningite pre-impianto è stata identificata come fattore di rischio per la meningite post-impianto.

Nella maggior parte dei casi di meningite in portatori di impianto cocleare, l'evento patogenetico iniziale è l'otite media acuta ipsilaterale, soprattutto quando la meningite si verifica più di 30 giorni dopo l'intervento.

Gli impianti cocleari stessi aumentano il rischio di meningite batterica, soprattutto nei primi 2 mesi dopo l'impianto.

Streptococcus pneumoniae (pneumococco) è l'agente patogeno più comune che causa la meningite nei portatori di impianto cocleare e nei pazienti con una malformazione dell'orecchio interno, seguito da *H influenzae* non tipizzabile e da *H influenzae* di tipo b.

Neisseria meningitidis (meningococco) non è stata segnalata come agente eziologico della meningite nei bambini con impianti cocleari.

Negli adulti di età ≥ 65 anni portatori di impianto cocleare è stato evidenziato un rischio di IPD 10,5 volte maggiore rispetto a quello dei soggetti senza fattori di rischio. Gli adulti con impianti cocleari hanno anche un rischio maggiore di polmonite pneumococcica e da tutte le cause rispetto agli adulti senza patologie di base.

Vaccinazioni raccomandate

Tutti i bambini con grave deficit uditivo o i neonati con sordità profonda, dovrebbero ricevere tutte le dosi di PCV e Hib secondo lo schema di routine raccomandato.

A partire dai 2 anni di età e almeno 2 mesi dopo l'ultima dose di PCV, è raccomandata una dose di PPSV23 ai bambini per i quali è previsto l'impianto cocleare (o dopo l'impianto cocleare se non precedentemente somministrata) e a quelli con malformazione dell'orecchio interno (tabella 3.1).

Per ottenere il massimo beneficio, la somministrazione delle dosi di PCV e PPSV23 dovrebbe essere completata almeno 2 settimane prima dell'intervento chirurgico di impianto.

La somministrazione di più di 1 dose di PPSV23 a bambini con impianti cocleari non è raccomandata. Sebbene i portatori di impianto cocleare non dovrebbero essere considerati un gruppo ad alto rischio di malattia meningococcica invasiva, la vaccinazione è generalmente raccomandata.

La somministrazione annuale di vaccino antinfluenzale è raccomandata per ridurre il numero di episodi di otite media acuta.

Nei soggetti di età pari o superiore a 5 anni, è raccomandata 1 dose di vaccino Hib indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione.

Le vaccinazioni raccomandate nei soggetti affetti da perdite di liquido cerebrospinale e portatori di impianto cocleare sono riportate in tabella 4.4.

Tabella 4.4. Vaccinazioni raccomandate nei soggetti affetti da perdite di liquido cerebrospinale e portatori di impianto cocleare		
Vaccinazione	Raccomandazioni	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i Pazienti	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità	2 dosi a distanza di almeno 4 settimane
VARICELLA	Pazienti senza evidenza di immunità	2 dosi a distanza di almeno 3 mesi
Men ACWY	Tutti i Pazienti	1 dose di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM
Men B	Tutti i Pazienti	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>Oppure</i> MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A4.

4.5 Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica

Rischio infettivo

Le infezioni batteriche e virali sono una delle principali cause di morbilità e mortalità nelle persone con malattia renale o sottoposte a dialisi cronica (emodialisi o dialisi peritoneale). I soggetti affetti da patologia renale cronica sono maggiormente suscettibili alle patologie infettive e relative complicanze, a causa della compromissione della funzionalità del sistema immunitario. Tali soggetti al contempo risultano a maggior rischio di infezioni correlate all'assistenza per il frequente contatto con le strutture sanitarie

L'incidenza di infezioni del tratto urinario, polmoniti e setticemie risulta tre volte superiore nei soggetti con Insufficienza renale cronica (IRC) che non hanno ancora iniziato un trattamento dialitico rispetto alla popolazione generale e i soggetti in trattamento dialitico hanno tassi di mortalità per sepsi superiori rispetto alla popolazione generale.

La disfunzione del sistema immunitario che caratterizza i soggetti con IRC, in particolare nelle fasi avanzate di malattia, congiuntamente alla ridotta risposta alle vaccinazioni, sono responsabili di un'aumentata suscettibilità alle infezioni.

Il deficit cronico della funzionalità renale determina disfunzioni sia dell'immunità innata che di quella adattativa. È presente una ridotta funzionalità sia delle cellule B che dei linfociti T CD4+ così come è ridotta la risposta mediata dai linfociti T agli stimoli antigenici.

Inoltre l'alterata funzionalità dei monociti comporta un'inadeguata presentazione dell'antigene alle cellule presentanti l'antigene (APC), causando una minore capacità di stimolare le cellule della memoria e un'inadeguata produzione anticorpale dopo la vaccinazione.

Queste disfunzioni del sistema immunitario sono più marcate negli stadi 4 e 5 di malattia. Tali pazienti presentano anche un'anomala funzione dei neutrofili con una ridotta capacità di fagocitosi e aumentato fenomeno di apoptosis cellulare.

Alla alterazione immunitaria e al conseguente aumento del rischio di infezioni possono inoltre contribuire lo stress ossidativo, la disfunzione endoteliale, l'infiammazione cronica e gli squilibri idroelettrolutici.

Nei soggetti con sindrome nefrosica può verificarsi una perdita urinaria di anticorpi.

Le persone con malattia renale cronica, in particolare quelle con sindrome nefrosica e malattia renale allo stadio terminale (ESRD), sono ad aumentato rischio di malattia pneumococcica.

In adulti con insufficienza renale cronica allo stadio 3 o 4 (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] di 15-59 ml/min) è stato evidenziato un rischio di IPD aumentato di 1,2 volte mentre gli adulti con ESRD (GFR <15 ml/min o in dialisi) hanno mostrato un rischio di IPD 3,7 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Timing vaccinale

È raccomandato programmare le strategie vaccinali precocemente nel corso di malattie croniche renali, in particolare per quei casi per i quali saranno verosimilmente indicate terapie immunosoppressive a lungo termine, dialisi o trapianto d'organo.

Vaccinazioni raccomandate

Tabella 4.5. Vaccinazioni raccomandate in adulti con malattie renali croniche		
Vaccinazione	Raccomandazione	Modalità e tempistiche di immunizzazione
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale
PNEUMOCOCCO	Pazienti con IRC/Sindrome nefrosica	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Tutti i Pazienti	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
EPATITE B	Tutti i Pazienti suscettibili	Vaccino adiuvato: 4 dosi 0,1,2,6 mesi Vaccino a doppio dosaggio: 4 dosi 0, 1, 2, 6 mesi Ove possibile il paziente va vaccinato prima dell'inizio della terapia dialitica. È raccomandato il monitoraggio periodico del titolo degli anticorpi anti-HBs. Se anti-HBs è minore di 10 UI/L è raccomandata la rivaccinazione Inizialmente può essere preso in considerazione il monitoraggio annuale dei livelli anticorpali. Il timing e la frequenza ottimali dovrebbero essere basati sulla gravità della condizione clinica e sul rischio continuo di acquisizione dell'infezione da HBV.
Men ACWY	Pazienti con IRC	1 dose di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM
Men B	Pazienti con IRC	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>oppure</i> MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità con IRC	2 dosi a distanza di almeno 4 settimane
VARICELLA	Pazienti senza evidenza di immunità con IRC	2 dosi a distanza di almeno 3 mesi
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A5.

4.6 Tumore maligno solido

Rischio infettivo

L'aumentato rischio di infezione nei soggetti con neoplasia maligna solida è determinato da diversi fattori quali l'alterazione delle barriere anatomiche naturali (ad esempio le superfici cutanee e mucose), l'ostruzione causata dalla neoplasia in una via anatomica, fattori correlati al trattamento in atto (chemioterapia immunoterapia, ormonoterapia, radioterapia), necessità di eseguire procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive, utilizzo di dispositivi medici a permanenza.

I pazienti affetti da neoplasia solida maligna hanno un deficit del sistema immunitario la cui gravità dipende dall'età del paziente, dal tipo di neoplasia, dalla sua stadiazione e dalla tipologia e intensità del trattamento.

Tali persone sono ad aumentato rischio di infezione da *Haemophilus influenzae*, Pneumococco, meningococco (soprattutto nei casi di asplenia funzionale e deficit del complemento), influenza e di Herpes Zoster (a causa dell'immunosoppressione indotta dalle terapie).

Timing vaccinale

I pazienti affetti da neoplasie solide tendono ad essere meno immunocompromessi di quelli con malattie onco-ematologiche. Generalmente la neoplasia solida da sola non causa una immunodeficienza tale da controindicare i vaccini vivi.

I pazienti affetti da neoplasia maligna non devono ricevere vaccini vivi attenuati in caso di malattia poco controllata e in corso di trattamento chemioterapico, radioterapico o immunoterapico.

In relazione al tipo di trattamento impiegato è raccomandato attendere almeno 3-12 mesi (3 mesi per chemioterapia e radioterapia), in remissione o in fase stabile di malattia, prima di valutare la somministrazione di vaccini vivi attenuati. In tale scenario deve essere assicurata in maniera prioritaria la vaccinazione dei contatti conviventi.

Se possibile le vaccinazioni dovrebbero essere completate prima dell'inizio della chemioterapia, radioterapia o di altre terapie immunosoppressive, almeno 2 settimane prima per i vaccini NON vivi e almeno 4 settimane prima per i vaccini vivi attenuati.

I vaccini NON vivi (inattivati, ricombinanti, a subunità, polisaccaridici, coniugati e tossoidi) dovrebbero essere somministrati alle persone con tumori solidi maligni secondo i programmi di immunizzazione di routine. L'immunizzazione dovrebbe essere completata almeno 2 settimane prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva o quando la terapia immunosoppressiva è al livello più basso, a meno che il rischio di esposizione imminente al patogeno sia elevato.

I Vaccini NON vivi possono essere somministrati durante la chemioterapia/radioterapia se il paziente è in buone condizioni cliniche, non ha infezioni in corso e non ha tossicità d'organo. La risposta, tuttavia, può non essere adeguata e quindi l'immunogenicità ridotta. Dovrebbero essere

risomministrati (a meno che non possa essere dimostrata un'adeguata risposta anticorpale) dopo il ripristino dell'immunocompetenza, che si ha generalmente, a remissione di malattia, dopo 3 mesi dalla sospensione della chemioterapia / radioterapia.

Vaccinazioni raccomandate

Tabella 4.6. Raccomandazioni per la vaccinazione negli adulti con tumore maligno solido		
Vaccinazione	Raccomandazione	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOC CO	Pazienti con Neoplasie diffuse	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Pazienti con evidenza di immunità alla varicella, con evidenza di immunosoppressione.	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
Men ACWY	Pazienti trattati con farmaci immunosoppressivi o in attesa di trattamento	1 dose di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM
Men B	Pazienti trattati con farmaci immunosoppressivi o in attesa di trattamento	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese oppure MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi oppure 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
Hib	Soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia	1 dose indipendentemente dalla precedente storia di immunizzazione Hib
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità - destinati a terapia immunosoppressiva (le vaccinazioni devono essere completate almeno 4 settimane prima) - con malattia in remissione e ad almeno 3-6 mesi di distanza dall'ultima chemioterapia/radioterapia e al ripristino della capacità immunitaria	2 dosi a distanza di almeno 4 settimane
VARICELLA		2 dosi a distanza di 3 mesi
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A6.

4.7 Patologie onco-ematologiche

Rischio infettivo

I soggetti affetti da neoplasie ematologiche presentano condizioni di immunosoppressione superiori ai soggetti con tumore solido, con deficit del sistema immunitario la cui gravità dipende dall'età del paziente, dal tipo di neoplasia ematologica e dai trattamenti in atto.

Alcune neoplasie come i linfomi hanno un impatto significativo sull'immunità cellulo-mediata che persiste anche dopo il trattamento.

L'impiego del rituximab (ampiamente usato nelle neoplasie dei linfociti B) o di altri anticorpi anti-CD20 determina una prolungata deplezione dei linfociti B con conseguente deficit della risposta umorale che può protrarsi anche per 24 mesi dal termine del trattamento.

Altre neoplasie come il mieloma multiplo e la leucemia linfatica cronica sono di per sé associate a un deficit dell'immunità umorale. Spesso questi pazienti sviluppano un quadro di asplenia funzionale legato ad invasione della milza da parte del processo patologico con perdite delle funzioni immunitarie di questo organo.

Il deficit immunitario legato alla malattia e/o al trattamento rende i pazienti affetti da neoplasie ematologiche più a rischio di contrarre malattie invasive batteriche da germi capsulati, forme particolarmente virulente di influenza e le complicazioni legate all'influenza.

Le malattie mieloproliferative/mielodisplastiche comprendono leucemie mieloidi acute (AML), sindrome mielodisplastica (MDS), malattie mieloproliferative croniche.

Le terapie effettuate in pazienti affetti da queste patologie, chemioterapia standard, inibitori della tirosina kinasi (TKI), inibitori delle Janus chinasi (JAK-2), influenzano l'efficacia della vaccinazione. Il trattamento con inibitori di TKI aumenta il rischio di riattivazione di epatite B ed è raccomandata la valutazione di tutti i pazienti per HBV prima di iniziare il trattamento.

Per quanto riguarda gli inibitori di JAK-2, il Ruxolitinib è associato ad un aumentato rischio di infezioni in particolare herpes zoster.

Le malattie linfoproliferative comprendono leucemie acute linfoblastiche (LAL), mieloma multiplo (MM), linfoma di Hodgkin (LH), linfomi non Hodgkin (LNH), leucemia linfatica cronica (LLC) e altre sindromi linfoproliferative croniche (SLC). Nel MM è documentato un aumentato rischio per tutte le infezioni batteriche, soprattutto nel primo anno successivo alla diagnosi, specie nei pazienti avviati a trattamenti con nuovi farmaci e autotripianto di cellule staminali. In particolare questi soggetti hanno un'alta incidenza di malattie invasive da pneumococco (IPD). Nel MM c'è anche un aumentato rischio di infezione da herpes zoster. I soggetti con LH e LNH hanno un aumentato rischio di IPD, di influenza ed herpes zoster e di riattivazione di HBV. Il trattamento con rituximab o altri anti-CD20 nei LNH e SLC B-linfocitarie è inoltre noto per ridurre la risposta i vaccini.

Timing vaccinale

In generale, i vaccini NON vivi dovrebbero essere somministrati a soggetti con disturbi ematologici maligni secondo i programmi di immunizzazione di routine, sebbene la risposta possa non essere ottimale.

Gli individui con neoplasie ematologiche maligne dovrebbero ricevere vaccini contro lo Pneumococco, Meningococco B, MenACWY e *Haemophilus influenzae* tipo b a causa della loro maggiore suscettibilità alle malattie da germi capsulati.

È raccomandata anche l'immunizzazione annuale con vaccino inattivato dell'influenza.

Idealmente dovrebbero essere somministrati prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva in modo da ottenere un'immunogenicità ottimale. Sebbene i vaccini non vivi possano essere somministrati in sicurezza in qualsiasi momento (prima, durante o dopo il trattamento), dovrebbero essere completati almeno 14 giorni prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva per ottimizzare l'immunogenicità.

Se vengono eseguiti durante la terapia dovrebbero essere somministrati quando il trattamento è al livello più basso, a meno che non si consideri elevato il rischio di esposizione imminente al patogeno. Se la immunizzazione è fattibile durante la chemioterapia, prendere in considerazione la vaccinazione direttamente dopo il ciclo anziché poco prima del ciclo successivo.

Le dosi di qualsiasi vaccino non vivo ricevute durante la terapia immunosoppressiva dovrebbero essere ripetute una volta che il sistema immunitario non è più soppresso, a meno che non possa essere dimostrata un'adeguata risposta anticorpale.

Individui in terapia con farmaci che agiscono riducendo la risposta cellulare T o B (ad esempio il rituximab), dovrebbero posticipare la somministrazione di vaccini inattivati di almeno 6 mesi dall'ultima terapia, al fine di ottenere una risposta valida alla vaccinazione, oppure eseguire la vaccinazione circa 4 settimane prima della successiva terapia programmata.

Le persone con neutropenia grave non dovrebbero ricevere alcun vaccino, per evitare un episodio febbrile acuto.

I pazienti con leucemie acute vanno vaccinati nel post-trattamento e se stabilizzati.

Le persone con linfomi indolenti, sindromi linfoproliferative, mieloma multiplo, vanno vaccinate prima dell'inizio della terapia, se si applica un iniziale programma osservazionale, oppure 3-6 mesi dopo la fine della terapia nei pazienti in cui si deve iniziare subito il trattamento.

In caso di neoplasie mieloproliferative croniche e sindromi mielodisplastiche i vaccini vanno somministrati alla diagnosi prima del trattamento.

Nei pazienti in trattamento con Anticorpi anti-CD 20 si dovrebbe posticipare la vaccinazione almeno 6 mesi dopo la fine della terapia o eseguire l'immunizzazione circa 4 settimane prima della successiva terapia programmata.

In quelli candidati al trattamento Checkpoint Inhibitors, vaccinare in pre-trattamento il prima possibile.

I vaccini vivi attenuati sono controindicati nei soggetti con grave immunodeficienza (linfomi, leucemie di qualsiasi tipo, o altre neoplasie maligne del midollo osseo o del sistema linfatico) e nelle persone sottoposte a trattamento immunosoppressivo. Per proteggere queste persone da morbillo, rosolia, parotite e varicella è indicata la vaccinazione dei familiari e i conviventi suscettibili. Dopo la fase attiva del trattamento o 3-6 mesi dopo la fine del trattamento, va rivista la storia vaccinale del soggetto e pianificato un programma di vaccinazione. I titoli anticorpali 3-6 mesi dopo la chemioterapia o > 6 mesi dopo la fine della terapia con rituximab o altri anti-CD20 sono di aiuto nel pianificare il programma vaccinale. In generale se la neoplasia ematologica è in remissione, la chemioterapia e/o la radioterapia sono state completate da almeno 3-6 mesi e la funzione delle cellule T è normale, la persona non è più considerata immunocompromessa e può ricevere vaccini vivi. La somministrazione dei vaccini vivi deve essere differita di almeno 6-12 mesi dopo la terapia con anticorpi anti-cellule B.

Vaccinazioni raccomandate

Tabella 4.7. Raccomandazioni per la vaccinazione negli adulti con neoplasie ematologiche		
Vaccinazione	Raccomandazioni	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i pazienti	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Pazienti \geq 18 anni con evidenza di immunità alla varicella	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
Men ACWY	Tutti i Pazienti	1 dose di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM
Men B	Tutti i Pazienti	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>oppure</i> MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
Hib	Tutti i Pazienti	1 dose indipendentemente dalla precedente storia di immunizzazione almeno un anno dopo qualsiasi dose precedente.
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale (vaccino antinfluenzale inattivato)
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A7.

4.8 Infezione da HIV

Rischio infettivo

Il grado di soppressione immunitaria varia ampiamente tra gli individui con infezione da HIV riflettendo lo stadio della malattia e la risposta alla terapia antiretrovirale. Il livello di immunosoppressione viene approssimativamente stimato mediante una determinazione recente della conta e della percentuale dei linfociti CD4.

I progressi terapeutici (terapia anti-retrovirale ad elevata efficacia, HAART, e terapia anti-retrovirale di combinazione, cART) hanno portato ad un notevole miglioramento della prognosi nelle persone con HIV; in particolare la terapia antiretrovirale consente di avere un importante effetto positivo sui linfociti CD4+, consentendo l'immunoriconstituzione con una migliore risposta alle infezioni e alle vaccinazioni. Nonostante la disponibilità di molteplici regimi ART sicuri, efficaci e semplici i CDC statunitensi hanno stimato che più del 13% delle persone con HIV non è consapevole della propria infezione e che il 34% dei soggetti consapevoli della propria infezione non presenta una efficace soppressione della carica virale.

La soppressione duratura della carica virale riduce il rischio la maggior parte delle infezioni ma non tutte. La malattia pneumococcica e l'Herpes zoster, insieme alla tubercolosi, sono esempi di malattie infettive che si verificano con maggiore incidenza nelle persone con HIV, indipendentemente dalla conta dei CD4.

Le malattie respiratorie batteriche, tra cui sinusite, bronchite, otite e polmonite, sono tra le complicanze infettive più comuni nelle persone con HIV e si verificano con maggiore frequenza con qualsiasi conta di linfociti T CD4.

La polmonite batterica è una causa comune di morbilità associata all'HIV anche se la sua incidenza è diminuita progressivamente con l'avvento della terapia antiretrovirale di combinazione (ART). Tuttavia, nonostante la terapia antiretrovirale, la polmonite batterica rimane più comune nelle persone con HIV e può essere la prima manifestazione dell'infezione e verificarsi in qualsiasi stadio della malattia da HIV e con qualsiasi conta dei CD4.

Negli individui con HIV, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus* sono le cause più frequentemente identificate di polmonite batterica acquisita in comunità. Negli individui con HIV l'incidenza della batteriemia associata alla polmonite è maggiore rispetto alle persone senza HIV, soprattutto quando l'infezione è dovuta a *S. pneumoniae*.

Secondo i dati dei CDC, l'incidenza della malattia pneumococcica invasiva (IPD) compresa la batteriemia, era significativamente più alta nei soggetti con HIV (173 casi su 100.000) rispetto alla popolazione generale. Con l'introduzione della ART e dei vaccini pneumococcici coniugati sia nella popolazione pediatrica generale che nei soggetti con HIV, questa differenza nei tassi di incidenza della batteriemia tra persone con e senza HIV si è ridotta ma non eliminata.

In uno studio l'IPD è risultata più comune nelle persone con HIV con conta dei CD4 < 500 cellule/mm³ ma anche i soggetti con conta CD4 ≥ 500 cellule / mm³ hanno mostrato un'incidenza maggiore rispetto alla popolazione generale. I fattori di rischio associati alla batteriemia comprendono l'assenza di terapia antiretrovirale, la bassa conta di CD4 (in particolare < 100 cellule/mm³), nonché l'abuso di alcol, il fumo e le comorbidità, in particolare le epatopatie croniche.

Un numero crescente di prove supporta la presenza di un aumentato rischio di malattia meningococcica nelle persone con HIV. Gli studi hanno dimostrato un rischio aumentato da 5 a 24 volte nelle persone con HIV rispetto alle persone senza HIV; una bassa conta di CD4 e un'elevata carica virale risultano associate ad un aumento del rischio.

Prima della disponibilità della terapia antiretrovirale (ART), l'incidenza dell'herpes zoster era più di 15 volte superiore negli adulti con HIV rispetto ai controlli di pari età senza HIV. L'herpes zoster può manifestarsi negli adulti con HIV con qualsiasi conta di linfociti T CD4, ma il rischio è maggiore con conta di CD4 < 200 cellule/mm³.

È stato dimostrato che la ART riduce l'incidenza di herpes zoster negli adulti con HIV ma il rischio di herpes zoster rimane tre volte più elevato negli adulti con HIV rispetto alla popolazione generale. Diversi studi hanno dimostrato che il rischio di herpes zoster negli adulti con HIV aumenta nei 6 mesi immediatamente successivi l'inizio della ART, probabilmente a causa di un meccanismo correlato alla sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS).

Circa il 20%-30% delle persone con HIV sviluppa uno o più episodi successivi di herpes zoster. La probabilità di una recidiva entro 1 anno è di circa il 10%. Circa il 10%-15% delle persone affette da HIV sviluppano nevralgia post-erpetica come complicanza successiva all'herpes zoster.

Le persone con HIV corrono un rischio maggiore di sviluppare un'infezione cronica da HBV.

Negli Stati Uniti e in Europa occidentale, le donne con HIV hanno tassi significativamente più alti di cancro cervicale rispetto alle donne della popolazione generale e recenti dati mostrano una relazione diretta tra una bassa conta di linfociti T CD4 e rischio di cancro cervicale. L'infezione da HIV e una bassa conta di cellule CD4 sono state inoltre associate in modo consistente e forte alla stessa infezione da HPV e alle lesioni cervicali precancerose.

Il morbillo è particolarmente virulento nell'ospite immunocompromesso con un tasso di letalità fino al 40% nelle persone con HIV avanzato.

La varicella può causare una sostanziale morbilità negli adolescenti e negli adulti affetti da HIV. La diffusione viscerale, in particolare la polmonite da VZV, è ben documentata. Poiché la maggior parte degli adulti con HIV sono sieropositivi al VZV, la varicella primaria è un evento raro in questa popolazione.

Timing vaccinale

Nei pazienti con infezione da HIV, l'immunogenicità dei vaccini è ridotta quando la replicazione del virus non è controllata dal trattamento antiretrovirale e/o quando la conta dei CD4 è inferiore a 500/mm³, e ancora di più, al di sotto di 200/mm³ e/o con carica virale > 200 copie/ml.

Il timing della vaccinazione deve essere attentamente valutato in relazione alla conta dei CD4, alla terapia in corso e alla carica virale. In generale, le risposte all'immunizzazione sono migliori quando il vaccino viene somministrato a persone con conta dei linfociti CD4 più elevata, anche a seguito della immuno-ricostituzione risultante dalla terapia antiretrovirale. In questa valutazione è importante considerare i diversi possibili rischi di esposizione in relazione anche alle altre misure comportamentali e alle abitudini di vita, al fine di non ritardare vaccinazioni che possono prevenire i possibili rischi.

Quando possibile, i vaccini NON vivi dovrebbero essere somministrati precocemente nel corso dell'infezione da HIV, anche se non risultano controindicati in qualsiasi stadio dell'infezione.

Se in un paziente non trattato o che ha iniziato da poco la terapia, la soppressione immunitaria è grave e la probabilità di esposizione alla malattia prevenibile con vaccino è bassa, la vaccinazione può essere rinviata in attesa del recupero immunitario dopo un'efficace terapia antiretrovirale.

Vaccinazioni raccomandate

Tabella 4.8. Vaccinazioni raccomandate nei soggetti adulti con infezione da HIV

Vaccinazione	Raccomandazioni	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i Pazienti	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Pazienti \geq 18 anni con evidenza di immunità alla varicella	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
EPATITE B	Tutti i pazienti non immuni	3 dosi 0, 1, 6 mesi ² <i>oppure</i> vaccino combinato HepA-HepB : 3 dosi 0, 1, 6 mesi
Men ACWY	Tutti i Pazienti	2 dosi di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM somministrate ad almeno 8 settimane di distanza Una dose di richiamo è raccomandata ogni 5 anni
Men B	Tutti i Pazienti	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>oppure</i> MenB-FHbp: 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
Hib	Tutti i pazienti	1 dose indipendentemente dalla precedente storia di immunizzazione Hib e almeno 1 anno dopo qualsiasi dose precedente
HPV	Tutti i pazienti, valutare in base al rischio di esposizione	3 dosi 0, 2, 6 mesi indipendentemente dall'età

EPATITE A	Tutti i Pazienti	2 dosi a distanza di 6-12 mesi o di 6-18 mesi a seconda del tipo di vaccino <i>oppure</i> HepA-HepB: 3 dosi 0, 1, 6 mesi
MPR	Soggetti suscettibili senza grave immunosoppressione ³	2 dosi con un intervallo minimo di 4 settimane ⁴ Considerare la sierologia post- immunizzazione
VARICELLA	Può essere presa in considerazione nei soggetti suscettibili senza grave immunosoppressione ³	2 dosi a ad almeno 3 mesi di distanza ⁴ Considerare la sierologia post- immunizzazione
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale (vaccino antinfluenzale inattivato) ¹
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	
<ol style="list-style-type: none"> 1) Il vaccino vivo attenuato (LAIV) non è raccomandato. Alcuni esperti ritengono che LAIV possa essere preso in considerazione in bambini altrimenti sani con infezione da HIV in regime di terapia antiretrovirale di combinazione per ≥ 16 settimane con percentuale di linfociti T CD4 $\geq 15\%$ e RNA plasmatico dell'HIV < 60.000 copie. 2) Considerare la somministrazione del doppio dosaggio seguendo uno schema a 3 dosi o 4 dosi. La vaccinazione è indicata anche nei pazienti HbcAb positivi poiché può ridurre il rischio di riattivazione dell'infezione. È raccomandato il monitoraggio post-immunizzazione dei titoli anti-HBs con somministrazione di dose di richiamo se il titolo HBsAb è inferiore a 10 UI/L. Inizialmente può essere preso in considerazione il monitoraggio annuale dei livelli anticorpali. Il timing e la frequenza ottimali dovrebbero basarsi sulla gravità dello stato di immunocompromissione e sul rischio continuo di contrarre l'infezione da HBV. 3) L'assenza di grave immunosoppressione è definita nel modo seguente: nelle persone di età > 5 anni: percentuale di CD4 $\geq 15\%$ e conta dei CD4 ≥ 200 linfociti/mm³ per ≥ 6 mesi 4) Non deve essere usato MPRV in quanto non sono disponibili dati di sicurezza ed immunogenicità. MPR e Varicella non vanno co-somministrati e le somministrazioni devono essere distanziate di almeno 4 settimane. Controindicato nei soggetti con percentuale CD4 $< 15\%$ o conta CD4 < 200 cellule/mm³ 		

Si veda anche Appendice, scheda A8.

4.9 Asplenia anatomica e funzionale (inclusa *Sickle Cell Disease*) - paziente candidato alla splenectomia

Rischio infettivo

La milza è fondamentale nella regolazione dell'omeostasi immunitaria attraverso la sua capacità di collegare l'immunità innata e adattativa e nella protezione dalle infezioni. Con il termine "asplenia" ci si riferisce all'assenza della milza, condizione raramente congenita e per lo più post-operatoria, dovuta a rottura traumatica della milza o a patologie ematologiche, immunologiche o oncologiche. La compromissione della funzione splenica è definita "iposplenja", un disturbo acquisito causato da diverse malattie (ematologiche e immunologiche, malaria, trombosi della vena splenica, malattie infiltrative come sarcoidosi, amiloidosi, tumori o cisti). In caso di asplenia anatomica o funzionale il rischio d'infezioni potenzialmente letali è correlato al grado di deficit della funzione splenica.

Dopo una splenectomia contribuiscono in modo rilevante al rischio di infezioni anche la malattia di base (es. emoglobinopatia o neoplasia ematologica) o il suo trattamento (in particolare chemioterapia e corticoterapia).

La maggiore suscettibilità alle infezioni determinata dal deficit splenico è riconducibile al ruolo della milza nella filtrazione e nella fagocitosi dei batteri presenti nel torrente circolatorio, come pure nella produzione di anticorpi opsonizzanti ed elementi della via alternativa del complemento. Queste funzioni della milza sono compensate solo in misura parziale da altri organi del sistema reticolonefroendoteliale. Pertanto, la maggiore suscettibilità alle infezioni dopo una splenectomia o a seguito di una patologia associata ad un'asplenia funzionale perdura tutta la vita.

Asplenia e iposplenja sono importanti fattori di rischio per infezioni invasive da batteri capsulati come *Streptococcus pneumoniae* (responsabile di oltre il 50% delle infezioni), *Haemophilus influenzae* di tipo b, *Neisseria meningitidis*, principalmente come risultato della mancata rimozione dei batteri dal circolo ematico, di un'alterazione nei meccanismi di processazione e presentazione dell'antigene da parte delle cellule presentanti l'antigene, di un deficit di produzione di anticorpi diretti contro i componenti polisaccaridici della capsula batterica e infine della ridotta attività del complemento. Il termine "overwhelming post-splenectomy infection" (OPSI) si riferisce ad una sindrome a rapida progressione, potenzialmente fatale, che si verifica negli individui in seguito alla rimozione della milza, ma è ampiamente intercambiabile con il concetto di "sepsi asplenica". L'OPSI può progredire rapidamente da una lieve malattia simil-influenzale a una sepsi fulminante e ha un tasso di letalità fino al 50% nonostante il trattamento. L'incidenza dell'OPSI è stimata pari a circa lo 0,23–0,42% all'anno, con un rischio nel corso della vita pari al 5%. Sebbene il rischio di OPSI è presente tutta la vita, è comunemente accettato che la frequenza più elevata si osservi durante i primi 2 anni: quasi il 30% degli episodi si verifica entro il primo anno dopo la splenectomia e il 50% entro i primi 2 anni.

Il rischio infettivo risulta maggiore nei soggetti affetti da patologie ematologiche come anemia falciforme e talassemia major o da patologie linfoproliferative come morbo di Hodgkin, linfomi non Hodgkin ecc. L'età al momento della splenectomia sembra giocare un ruolo importante nel determinare il rischio di infezione: l'incidenza di OPSI è maggiore nei pazienti di età inferiore a 16 anni e, in particolare, di età inferiore a 5 anni. Le vaccinazioni rappresentano uno dei pilastri nella prevenzione delle malattie infettive nei soggetti asplenici e iposplenici.

Timing vaccinale

In caso di splenectomia programmata, le vaccinazioni devono essere iniziate il prima possibile e devono essere completate almeno 2 settimane prima della chirurgia di elezione.

In caso di splenectomia in emergenza si raccomanda l'inizio delle vaccinazioni a partire da 2 settimane dopo l'intervento. Tuttavia se c'è il timore che la persona possa non ritornare per ricevere le vaccinazioni, i vaccini dovrebbero essere somministrati prima della dimissione.

In caso di asplenia funzionale si raccomanda di avviare i cicli vaccinali appena possibile.

Vaccinazioni raccomandate

Tabella 4.9. Vaccinazioni raccomandate nei pazienti adulti con asplenia/iosplenica

Vaccinazione	Raccomandazioni	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i Pazienti	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
Men ACWY	Tutti i Pazienti	2 dosi di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM somministrate ad almeno 8 settimane di distanza Una dose di richiamo è raccomandata ogni 5 anni
Men B	Tutti i Pazienti	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese oppure MenB-FHbp: 3 dosi 0,1-2, 6 mesi Raccomandata una dose booster a distanza di un 1 anno dal ciclo primario e poi ogni 2-3 anni
Hib	Tutti i pazienti	1 dose indipendentemente dalla precedente storia di immunizzazione almeno 1 anno dopo l'ultima dose somministrata prima dei 5 anni
EPATITE B	Pazienti non immuni che necessitano di trasfusioni ripetute, (es. soggetti affetti da an. falciforme o talassemia).	3 dosi 0, 1, 6 mesi
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità ¹	2 dosi separate da almeno 4 settimane
VARICELLA	Pazienti senza evidenza di immunità ¹	2 dosi separate da almeno 3 mesi
INFLUENZA	Tutti i Pazienti	1 dose annuale (vaccino antinfluenzale inattivato) ²
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

1) Pazienti non immunodepressi e che non abbiano in previsione terapie immunosoppressive nelle 4 settimane successive.

2) Le persone con asplenia o iposplenica dovrebbero ricevere tutte le vaccinazioni di routine, compreso il vaccino antinfluenzale annuale. Il vaccino vivo attenuato (LAIV) non è raccomandato

Si veda anche Appendice, scheda A9.

4.10 Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*)

Rischio infettivo

L'HSCT prevede l'ablazione del midollo osseo seguita dal reimpianto delle cellule staminali della persona o di un donatore.

Praticamente tutti i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali sperimentano un periodo prolungato di soppressione immunitaria dopo il trapianto.

Tali soggetti sono ad alto rischio di sviluppare alcune infezioni prevenibili con la vaccinazione, in particolare malattie invasive da germi capsulati (es., pneumococco, *Haemophilus influenzae* di tipo b), morbillo, varicella e influenza.

Generalmente questo rischio è più alto dopo un trapianto allogenico (eterologo: il ricevente riceve le cellule da un donatore) che dopo un trapianto autologo (il ricevente riceve le proprie cellule) specialmente a causa di malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD: *Graft Versus Host Disease*).

Nel trapianto allogenico (eterologo), quattro fattori concorrono nel determinare lo stato di immunodeficienza:

- l'attività immunodepressiva indotta dal processo patologico sottostante che richiede il trapianto e il trattamento dello stesso;
- la chemioterapia e radioterapia impiegate per eradicare il sistema immunitario dell'ospite per la preparazione al trapianto (condizionamento);
- la compatibilità immunologica tra donatore e ricevente (possibilità di GVHD);
- la terapia immunosoppressiva somministrata dopo il trapianto per prevenire e trattare la GVHD.

I riceventi HSCT allogenico hanno una profonda immunosoppressione nel primo periodo post-trapianto ma l'immunità ritorna relativamente normale dopo 1 o 2 anni. Questo recupero può essere tuttavia ritardato in presenza di terapia immunosoppressiva e di malattia da trapianto contro ospite (GVHD).

Nel trapianto autologo, i fattori che contribuiscono allo stato di immunosoppressione e che determinano la perdita dell'immunità precedentemente acquisita sono la malattia di base e le alte dosi di chemioterapia e radioterapia impiegate nel pre-trapianto.

Indipendentemente dallo stato vaccinale pre-trapianto, l'immunità per le malattie prevenibili con vaccino decade dopo il trapianto: i titoli anticorpali contro le malattie prevenibili con vaccino diminuiscono dopo il trapianto allogenico o autologo.

Nel trapianto autologo il recupero della capacità immunitaria è più veloce rispetto al trapianto eterologo (pur richiedendo comunque diversi mesi), non essendovi la riduzione dell'attività

immunitaria legata alla reattività biologica tra donatore e ricevente (GVHD) e alla terapia immunosoppressiva somministrata dopo HSCT per prevenire e trattare la GVHD.

In generale, le cellule T in grado di rispondere a nuovi antigeni vengono generate da 6 a 12 mesi dopo il trapianto, prima nei bambini piccoli e più tardi negli adulti.

Sebbene la ricostituzione immunitaria sia più rapida nel trapianto autologo (e senza rischio GVHD), rispetto a quello allogenico, gli approcci alla vaccinazione sono gli stessi.

Dopo trapianto autologo è consigliabile valutare a 3-6 mesi dal trapianto la risposta anticorpale residua ai vaccini (Ab antitetano, Ab anti HBs, Ab anti morbillo, Ab anti rosolia, Ab anti varicella).

Immunizzazione pre-HSCT

La vaccinazione del donatore può conferire al ricevente una protezione temporanea nei primi mesi post trapianto, tuttavia, a causa di problemi logistici ed etici, spesso non è fattibile.

Quando il donatore è un familiare del ricevente, si dovrebbe prendere in considerazione l'immunizzazione prima della raccolta delle cellule staminali.

Il donatore dovrebbe ricevere le vaccinazioni di routine previste dal calendario in base all'età e alla storia di vaccinazione, il vaccino contro il COVID-19 e il vaccino antinfluenzale se la raccolta delle cellule staminali deve avvenire durante la stagione influenzale.

I vaccini NON vivi vanno somministrati almeno 2 settimane prima della procedura di raccolta delle cellule staminali mentre i vaccini vivi attenuati sono controindicati nelle 4 settimane precedenti il prelievo delle cellule staminali.

Bisogna comunque ricordare che sebbene l'immunità nei confronti degli agenti infettivi venga trasmessa dal donatore al ricevente e possa essere presente nel trapiantato subito dopo la procedura, questa è di durata limitata e un numero crescente di soggetti diventa suscettibile alle infezioni con il tempo, anche a seguito delle terapie immunosoppressive attuate.

Prima del trapianto, i pazienti candidati all'HSTC, se non sono già immunodepressi, dovrebbero ricevere i vaccini indicati per le persone immunocompetenti in base all'età, alla storia di vaccinazione e all'esposizione.

I vaccini NON vivi devono essere somministrati almeno 2 settimane prima dell'inizio del regime di condizionamento pre-trapianto. Sono raccomandate la vaccinazione pneumococcica (se non già ricevuta) e la vaccinazione contro l'influenza con vaccino inattivato se il trapianto è pianificato durante la stagione influenzale.

I vaccini vivi attenuati sono controindicati nelle 4 settimane precedenti l'inizio del condizionamento.

Nei candidati al trapianto autologo, i vaccini NON vivi devono essere somministrati almeno 2 settimane prima della raccolta delle cellule staminali mentre i vaccini vivi parenterali (se non controindicati dalla malattia di base e dalla terapia) almeno 4 settimane prima del prelievo.

Se indicato per età e stato immunitario, e se fattibile, una serie primaria di vaccino COVID-19 o una dose booster dovrebbe essere completata almeno 2 settimane prima dell'inizio del regime di condizionamento pre-trapianto nei candidati all' HSCT allogenico e almeno 2 settimane prima della raccolta delle cellule staminali nei candidati al trapianto autologo.

Se il trapianto è urgente, non dovrebbe essere ritardato per facilitare la vaccinazione del donatore o del ricevente.

Immunizzazione post-HSCT

I soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali dovrebbero essere considerati come "mai immunizzati" e necessitano di una reimmunizzazione dopo il trapianto perché l'ablazione delle cellule ematopoietiche nel midollo osseo prima del trapianto elimina la maggior parte o tutta la memoria immunitaria.

I titoli anticorpali verso le malattie prevenibili con vaccino diminuiscono 1-4 anni dopo il trapianto autologo o allogenico se il ricevente non viene rivaccinato.

L'immunità dopo il trapianto deve essere almeno parzialmente ricostituita per poter ottenere con la vaccinazione una risposta protettiva. Il periodo di tempo in cui il ricevente HSCT è immunocompromesso è, in genere, di circa 24 mesi.

La maggior parte dei riceventi HSCT però avrà una risposta anticorpale rilevabile al vaccino dopo sei mesi dal trapianto, risposta che continuerà ad aumentare nei successivi 12-24 mesi. Tuttavia, il recupero post-trapianto del sistema immunitario varia da soggetto a soggetto e richiede una valutazione individuale. La malattia da trapianto contro ospite (GVHD) e il suo trattamento prolungano la durata dell'immunosoppressione.

Vaccini NON vivi (Tabella 4.10)

Tutti i vaccini NON vivi di routine dovrebbero essere somministrati (o ripetuti) in genere a partire da 6 a 12 mesi dopo il trapianto.

- **Pneumococco**

Dato l'alto rischio nel paziente post-trapianto, PCV può essere somministrato già 3 mesi dopo il trapianto in accordo con il medico trapiantologo. Si raccomanda la somministrazione sequenziale di 4 dosi di PCV20.

I soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali rispondono scarsamente ai vaccini polisaccaridici, come il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Se PCV20 non è disponibile, sono raccomandate 3 dosi PCV15 distanziate da un intervallo di almeno 1 mese, seguite da 1 dose di PPSV23 ad almeno 12 mesi di distanza da HSTC. Nei pazienti con GVHD, una quarta dose di PCV15 può essere somministrata al posto di PPSV23.

- Herpes zoster (RZV)

La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti \geq 18 anni con evidenza di immunità alla varicella (IgG per varicella positive) a partire da 3-12 mesi dopo un HSCT autologo e 6-12 mesi dopo un HSCT allogenico a seconda dei tempi di interruzione della terapia antivirale profilattica; La vaccinazione con RZV dovrebbe idealmente essere iniziata circa 2 mesi prima dell'interruzione della terapia antivirale.

- Epatite B

A partire da 6 a 12 mesi dopo il trapianto, la vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti con antiHBs (HBsAb) $<$ 10UI/L, anche in quelli precedentemente infetti (HBcAb positivo) per prevenire la riattivazione.

Si raccomanda il controllo dei titoli anticorpali HBsAb 4-8 settimane dopo l'ultima dose di vaccino. Se i titoli sono $<$ 10 mIU/mL, ripetere il ciclo di vaccinazione. Se il paziente è in trattamento con IVIG, la sierologia deve essere posticipata fino a tre mesi dopo la sospensione di IVIG.

- Haemophilus influenzae di tipo b

La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti a partire da 6 a 12 mesi dopo il trapianto: 3 dosi a distanza di almeno 4 settimane.

- Meningococco

La vaccinazione (Men ACWY e MenB) è raccomandata in tutti i pazienti, in particolare con asplenia anatomica o funzionale, a partire da 6 mesi dopo il trapianto.

- Influenza

La vaccinazione con vaccino inattivato è raccomandata in tutti i pazienti a partire da 4 a 6 mesi dopo il trapianto. In comunità, in corso di epidemia il vaccino può essere somministrato a partire da 3 mesi dopo HSCT. Nel 1° anno dopo il trapianto si raccomandano 2 dosi a 4 settimane di distanza. Poi 1 dose annuale. Il vaccino antinfluenzale annuale inattivato è fortemente raccomandato per i contatti stretti dei pazienti sottoposti a HSCT (ad es. familiari, altri contatti domestici, ecc.).

La vaccinazione con vaccino vivo attenuato LAIV nei contatti stretti non è raccomandata. I conviventi che hanno ricevuto LAIV devono evitare contatti con il soggetto immunodepresso per almeno due settimane dopo la vaccinazione.

- Covid-19

La vaccinazione è raccomandata in tutti i pazienti a partire da 3 a 6 mesi dopo il trapianto. In generale si raccomanda che l'immunizzazione contro il Covid-19 delle persone immunocompromesse avvenga in un momento in cui la risposta immunitaria può essere massimizzata. Tuttavia il

differimento della vaccinazione contro il COVID-19 per massimizzare la risposta immunitaria deve essere valutato in funzione del rischio di infezione durante l'attesa prendendo in considerazione il rischio di esposizione e la trasmissione locale di SARS-CoV-2.

Il momento della vaccinazione dovrebbe inoltre tenere conto dello stato immunitario del paziente, inclusa la conta dei linfociti B, della eventuale terapia immunosoppressiva in atto o negli ultimi 3 mesi, (con rituximab o altri anticorpi monoclonali anti-cellule B negli ultimi 12 mesi), e della eventuale presenza di GVHD attiva o GVHD cronica da moderata a grave.

Si prevede che gli individui con terapia immunosoppressiva in atto o recente o con cGVHD attiva abbiano tassi di sieroconversione più bassi anche se sono stati riportati tassi di sieroconversione dal 56% al 73% nei pazienti sottoposti a HSCT con immunosoppressione.

Occasionalmente sono stati segnalati nuovi casi e peggioramenti di cGVHD dopo la somministrazione di un vaccino COVID-19, ma non è noto il rapporto causale con la vaccinazione. I pazienti a rischio di GVHD devono essere informati sulla possibilità che si verifichi una riacutizzazione della cGVHD ma che la relazione con il vaccino non è nota.

Nei soggetti con una storia di cGVHD è giustificato un attento monitoraggio: se, dopo la vaccinazione COVID-19, si verifica una nuova insorgenza o una esacerbazione della GVHD, la decisione di somministrare un'ulteriore dose di vaccino deve essere presa su base individuale considerando il rischio di esposizione a SARS-CoV-2 e la gravità della GVHD.

- Difterite, tetano, pertosse, polio

La vaccinazione con 3 dosi è raccomandata in tutti i pazienti a partire da 6 -12 mesi dopo il trapianto. L'intervallo minimo è 4 settimane tra la prima e la seconda dose e 6 mesi tra la seconda e la terza. I vaccini combinati a dosaggio ridotto dT/dTap (autorizzati per età \geq 7 anni) sono associati ad una diminuita risposta. Pertanto i vaccini a dosaggio pediatrico DTaP sarebbero da preferire anche negli adolescenti e negli adulti. In Italia sono attualmente disponibili solo vaccini combinati DTaP-IPV (difterite-tetano-pertosse-polio) ad uso pediatrico, non autorizzati in scheda tecnica nei soggetti adulti il cui uso è da considerare off-label.

Eseguire sierologia per anticorpi anti tetano 36 mesi dopo il trapianto. Se il paziente è in trattamento con IVIG, la sierologia deve essere posticipata fino a tre mesi dopo la sospensione di IVIG. Se gli anticorpi antitetano indicano non immunità per il tetano somministrare una dose booster.

Vaccini vivi attenuati (Tabella 4.11)

Tra i vaccini vivi attenuati, MPR e il vaccino monovalente contro la varicella (V) possono essere presi in considerazione 24 mesi o più dopo il trapianto a condizione che non vi sia evidenza di GVHD cronica, che l'immunosoppressione sia stata interrotta per almeno 6 mesi, che la malattia di base

(se immunosoppressiva) non sia attiva e che la persona sia considerata immunocompetente da uno specialista in trapianti. Altri vaccini vivi (eccetto quello contro la febbre gialla) sono controindicati.

Tabella 4.10. Immunizzazione con vaccini NON vivi dei soggetti adulti sottoposti a HSCT			
Vaccinazione	Raccomandazione	Timing	Modalità di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i Pazienti	A partire da 3-6 mesi dopo il trapianto	3 dosi di PCV20 a 4 settimane di distanza seguite da una quarta dose a distanza di almeno 6 mesi dalla terza o di almeno 12 mesi dall'HSCT, a seconda di quale evento sia successivo. I soggetti che hanno iniziato la vaccinazione con PCV13 o PCV15 possono completarla con PCV20
HERPES ZOSTER (RZV)	Tutti i Pazienti con evidenza di immunità alla varicella	A partire da 3-12 mesi dopo un HSCT autologo e 6-12 mesi dopo un HSCT allogenico	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
EPATITE B	Tutti i pazienti con antiHBs < 10UI/L anche quelli precedentemente infetti (HBcAb positivo) per prevenire la riattivazione	A partire da 6 a 12 mesi dopo il trapianto	Schema a 3 dosi a 0,1,6 mesi Preferibile doppia dose 40 microgrammi (µg)
Hib	Tutti i pazienti	A partire da 6 a 12 mesi dopo il trapianto	3 dosi a distanza di almeno 4 settimane
Men ACWY	Tutti i pazienti	A partire da 6 mesi dopo il trapianto	MenACWY-TT o MenACWY-CRM: 2 dosi a distanza di almeno 8 settimane
Men B			MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese oppure MenB-FHbp: 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
POLIOMIELITE IPV	Tutti i pazienti	A partire da 6 a 12 mesi dopo il trapianto	3 dosi (può essere somministrato come DTaP-IPV o dTap-IPV)
INFLUENZA Vaccino inattivato	Tutti i pazienti	A partire da 4 a 6 mesi dopo il trapianto. In comunità, in corso di epidemia il vaccino può essere somministrato a partire da 3 mesi dopo HSCT	2 dosi a 4 settimane di distanza nel 1° anno dopo il trapianto. Poi 1 dose annuale
COVID-19	Tutti i Pazienti	A partire da 3 a 6 mesi dopo il trapianto	Per il tipo di vaccino, gli intervalli tra le dosi e le raccomandazioni sulla dose di richiamo fare riferimento alle raccomandazioni ministeriali vigenti
DIFTERITE, TETANO, PERTOSSE	Tutti i pazienti	A partire da 6 – 12 mesi dopo il trapianto	3 dosi DTaP o dTap

Si veda anche Appendice, scheda A10.

Si deve tener presente che alcuni pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali potrebbero ricevere dosi regolari di immunoglobuline che interferiscono con la risposta ai vaccini vivi; in questo caso MPR e V dovrebbero essere rinviati fino a 8-11 mesi dopo l'ultima dose di immunoglobuline.

Tabella 4.11. Immunizzazione con vaccini vivi attenuati dei soggetti adulti sottoposti a HSCT			
Vaccinazione	Raccomandazione	Timing	Modalità di immunizzazione
MPR	Pazienti sierologicamente negativi, che hanno interrotto la terapia immunosoppressiva da almeno 6 mesi e non hanno GVHD cronica, che non hanno ricevuto Ig negli ultimi 8-11 mesi, con ricostituzione dell'immunità cellulomediata e considerati immunocompetenti dallo specialista trapiantologo	A partire da 24 mesi dopo il trapianto	<p>I pazienti sottoposti HSCT vanno testati per gli anticorpi anti morbillo/rosolia dopo 24 mesi dal trapianto. Nei soggetti sieronegativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 dose e controllo della sierologia 4-6 settimane dopo. Se non si verifica sieroconversione, ripetere la dose - In alternativa 2 dosi con un intervallo minimo di 4 settimane e controllo della sierologia 4-6 settimane dopo la seconda dose per confermare la sieroconversione. Se non si verifica alcuna sieroconversione dopo due dosi di vaccino MPR, il soggetto va considerato non immune per morbillo e nessuna ulteriore dose va somministrata. Se il paziente è esposto a caso di morbillo va considerato l'utilizzo di IG antimorbillo entro 6 giorni dall'esposizione <p>MPR non deve essere somministrato lo stesso giorno del vaccino antivaricella. Tra le 2 somministrazioni devono trascorrere almeno 4 settimane</p> <p>Non deve essere utilizzato il vaccino MPRV.</p>
VARICELLA MONO-VALENTE			<p>2 dosi separate da almeno 3 mesi</p> <p>Non deve essere utilizzato il vaccino combinato MPRV</p> <p>I farmaci antivirali vanno sospesi almeno 24 ore prima di ricevere il vaccino antivaricella.</p> <p>Tutti i pazienti HSCT devono essere considerati suscettibili in caso di esposizione a VZV e vanno utilizzate le immunoglobuline antivaricella intravenose (VZIG).</p>

Si veda anche Appendice, scheda A10.

4.11 Trapianto di organo solido (SOT: *Solid Organ Transplant*)

Rischio infettivo

I pazienti che si sottopongono a SOT vanno incontro, a seconda dell'organo trapiantato, a trattamenti con dosi variabili di agenti immunosoppressori per prevenire il rigetto, che possono aumentare il rischio di sviluppare processi infettivi e contribuire a un loro andamento clinico più grave.

I riceventi SOT presentano un rischio maggiore di contrarre malattie prevenibili con vaccino quali la malattia pneumococcica invasiva (IPD) o da Hib, l'influenza, la varicella e le malattie correlate all'HPV. La sopravvivenza post trapianto di organo solido è migliorata enormemente negli ultimi decenni e gran parte del successo è da attribuirsi ai progressi nei trattamenti immunosoppressori. Molte delle strategie immunosoppressive più recenti si basano su regimi privi di steroidi e sono stati introdotti nuovi agenti per le fasi di induzione, mantenimento e nel trattamento del rigetto acuto.

Gli inibitori del segnale di proliferazione (inibitori di mTor: *mammalian target of rapamycin inhibitor*) hanno minore nefrotossicità rispetto agli inibitori della calcineurina (CNI) mentre agenti come il rituximab hanno portato a una diminuzione dell'incidenza di reazioni di rigetto acuto.

I pazienti in trattamento con Eculizumab sono esposti ad un aumentato rischio di malattia invasiva meningococcica.

Vaccinazioni raccomandate nei Candidati al SOT (Pre-trapianto)

Adulti e bambini candidati al SOT, dovrebbero ricevere tutte le vaccinazioni appropriate per età, stato immunitario ed esposizione, previste dal calendario per persone immunocompetenti.

Prima del trapianto, la maggior parte dei candidati ha ancora risposte immunitarie adeguate, ma alcuni pazienti possono presentare una risposta immunitaria ridotta per effetto della sottostante disfunzione d'organo o del relativo trattamento.

Dovrebbe comunque essere compiuto ogni sforzo affinché tutti i candidati completino l'immunizzazione pre-trapianto e particolare attenzione dovrebbe essere rivolta ai pazienti con malattie croniche che, in quanto tali, sono già a maggior rischio di contrarre malattie infettive prevenibili da vaccino in fase pre-trapianto. La risposta immunitaria al vaccino, anche se subottimale, risulta spesso migliore rispetto al periodo post-trapianto.

Durante la valutazione pre-trapianto, lo stato di immunizzazione del paziente deve essere valutato e documentato. I test sierologici per la valutazione dello stato immunitario dei candidati al SOT devono essere effettuati ad almeno 4 settimane dopo l'eventuale ricevimento di emoderivati a causa della possibile alterazione dei risultati dei test.

È particolarmente importante che i vaccini vivi attenuati (MPR, MPRV, varicella, rotavirus, LAIV) vengano somministrati prima del trapianto poiché sono controindicati dopo il trapianto. Possono essere somministrati fino a 4 settimane prima del SOT.

I vaccini NON vivi (inattivati, ricombinanti, subunità, polisaccaridici, coniugati e tossoidi), per avere una migliore risposta, dovrebbero essere completati almeno 2 settimane prima dell'immunosoppressione e/o del trapianto.

Nella tabella 4.12 vengono riportate le vaccinazioni raccomandate nei pazienti candidati al SOT.

Tabella 4.12. Vaccinazioni raccomandate in adulti candidati al SOT		
Vaccino	Raccomandazione	Modalità di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i pazienti	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Tutti i Pazienti \geq 18 anni con evidenza di immunità alla varicella	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
EPATITE B	Tutti i pazienti suscettibili (HBsAb negativi o < 10 mIU /ml)	3 dosi 0, 1, 6 mesi Nei pazienti in emodialisi 4 dosi di vaccino a doppio dosaggio (40 mcg / dose) o adiuvato 0,1,2,6 mesi Dopo 1 o 2 mesi dal completamento del ciclo, i pazienti dovrebbero essere testati per l'anti-HBs (HBsAb). Se la concentrazione post-vaccinale di anti-HBs non raggiunge il valore ≥ 10 mIU / ml è raccomandata una rivaccinazione fino a 3 ulteriori dosi
EPATITE A	Raccomandato per i riceventi trapianto di fegato	2 dosi a distanza di 6-12 mesi o di 6-18 mesi a seconda del tipo di vaccino
Hib	Tutti i pazienti	1 dose Indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione Hib e almeno 1 anno dopo qualsiasi dose precedente.
Men ACWY	Tutti i pazienti	MenACWY-TT o MenACWY-CRM: 1 dose
Men B	Tutti i pazienti	MenB-4C :2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>oppure</i> MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
MPR	Pazienti immunocompetenti senza evidenza sierologica di immunità	2 dosi separate da almeno 4 settimane Completare la serie a 2 dosi almeno 1 mese prima del trapianto. Si raccomanda la sierologia post-immunizzazione.
VARICELLA	Pazienti immunocompetenti senza evidenza sierologica di immunità	2 dosi separate da almeno 3 mesi Completare la serie a 2 dosi almeno 1 mese prima del trapianto Considerare la sierologia post-immunizzazione
INFLUENZA	Tutti i pazienti	1 dose annuale
COVID-19	Tutti i pazienti	Per il tipo di vaccino, gli intervalli tra le dosi e le raccomandazioni sulla dose di richiamo fare riferimento alle raccomandazioni ministeriali vigenti
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A11.

Vaccinazioni raccomandate nei riceventi SOT (post-trapianto) se l'immunizzazione non è stata completata prima del trapianto

I pazienti sottoposti a trapianto di un organo solido ricevono, per tutta la vita, una terapia immunosoppressiva che varia sostanzialmente in dipendenza dell'organo trapiantato.

Generalmente il grado di immunosoppressione è massimo nei primi 3–6 mesi post-trapianto e minore dopo 1 anno, ma un significativo grado di immunodepressione permane per tutta la vita.

I vaccini vivi attenuati (MPR, varicella) sono, pertanto, controindicati mentre devono essere vaccinati i conviventi suscettibili.

Una eccezione è costituita dai bambini non immuni alla varicella sottoposti a trapianto renale o di fegato che non eseguono un trattamento immunodepressivo o ricevono un dosaggio minimo e che non hanno avuto segni di recente rigetto; in questi casi la vaccinazione antivaricella è indicata e deve essere usato il vaccino monovalente. La valutazione deve essere effettuata dal medico vaccinatore con la consulenza del medico specialista del centro trapianti di riferimento del caso.

L'immunizzazione passiva con immunoglobuline dopo l'esposizione a morbillo o varicella è indicata in caso di negatività dei titoli anticorpali o quando lo stato immunitario è sconosciuto.

I vaccini NON vivi (inattivati, ricombinanti, subunità, polisaccaridici, coniugati e tossidi) non costituiscono un rischio per il paziente trapiantato e possono essere somministrati dopo l'intervento.

In generale, la vaccinazione con vaccini NON vivi non deve essere ripresa fino al raggiungimento dell'immunosoppressione di mantenimento.

La maggior parte dei centri aspetta almeno 6 mesi dopo il SOT per riprendere gli schemi di immunizzazione quando il livello di base dell'immunodepressione si è ridotto in modo da massimizzare la risposta immunitaria.

Le vaccinazioni non devono essere eseguite in presenza di una condizione di rischio di rigetto o durante una reazione di rigetto.

Dovrebbero essere somministrati i vaccini NON vivi raccomandati che non sono stati eseguiti prima del trapianto e le dosi di richiamo raccomandate.

I test sierologici con un chiaro correlato anticorpale di protezione dovrebbero essere eseguiti dopo l'immunizzazione per determinare la risposta immunitaria e guidare la rivaccinazione e la gestione post-esposizione.

Nella tabella 4.13 vengono riportate le vaccinazioni raccomandate nei pazienti riceventi trapianto di organo solido se l'immunizzazione non è stata completata prima del trapianto.

Tabella 4.13. Vaccinazioni raccomandate negli adulti riceventi SOT (se non completate prima del trapianto)

Vaccino	Raccomandazione	Modalità di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i pazienti	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Tutti i Pazienti con evidenza di immunità alla varicella	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
EPATITE B	Tutti i pazienti suscettibili (HBsAb negativi o <10 mIU /ml)	Schema a 3 dosi (0, 1, 6 mesi) o a 4 dosi (0,1,2,6 mesi). Considerare vaccino ad elevato dosaggio. Dopo 1 o 2 mesi dal completamento del ciclo, i pazienti dovrebbero essere testati per l'anti-HBs (HBsAb). Se la concentrazione post-vaccinale di anti-HBs non raggiunge il valore ≥ 10 mIU / ml è raccomandata una rivaccinazione fino a 3 ulteriori dosi
EPATITE A	Raccomandato per i riceventi trapianto di fegato	2 dosi a distanza di 6-12 mesi o di 6-18 mesi a seconda del tipo di vaccino
HIB	Tutti i pazienti	1 dose Indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione Hib e almeno 1 anno dopo qualsiasi dose precedente.
Men ACWY	Tutti i pazienti	MenACWY-TT o MenACWY-CRM: 1 dose
Men B	Tutti i pazienti	MenB-4C :2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>oppure</i> MenB-FHbp : 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
INFLUENZA Vaccino inattivato	Tutti i pazienti	2 dosi a 4 settimane di distanza nel 1 ° anno dopo il trapianto. Poi 1 dose annuale.
COVID-19	Tutti i pazienti	Per il tipo di vaccino, gli intervalli tra le dosi e le raccomandazioni sulla dose di richiamo fare riferimento alle raccomandazioni ministeriali vigenti
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A11.

4.12 Malattie autoimmuni e infiammatorie croniche in trattamento immunosoppressivo

I pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche immunomediate e autoimmuni come le malattie reumatiche infiammatorie autoimmuni (AIIRD: *Auto Immune Inflammatory Rheumatic Disease*), le malattie infiammatorie croniche intestinali, ecc., sono ad elevato rischio di infezioni, comprese quelle prevenibili con vaccinazioni, e di ospedalizzazione, con una associata potenziale mortalità. Questo è riconducibile sia alla malattia di base, che porta ad una disregolazione della risposta immunologica, sia alla terapia con agenti immunosoppressori come corticosteroidi e farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD: *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) che comprendono:

- farmaci sintetici convenzionali (csDMARD): metotrexate, leflunomide, sulfasalazina, idrossiclorochina, azatioprina;
- biologici (bDMARD): inibitori del TNF-alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) e anticorpi monoclonali anti linfociti B CD20+ (Abatacept, rituximab, tocilizumab);
- DMARD sintetici mirati (tsDMARD): inibitori delle Janus Chinasi (Jak): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib.

Sempre più spesso vengono impiegate terapie di combinazione che possono risultare significativamente immunosoppressive.

Alcuni farmaci immunosoppressori (metotrexate, azatioprina, ciclosporina A, ciclofosfamide e clorambucil) per la terapia di malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (LES) e altre malattie reumatiche, possono essere utilizzati a dosi generalmente più basse rispetto a quelle impiegate in terapia antitumorale e vi sono scarse evidenze riguardo al grado di immunosoppressione ottenuto a tali dosaggi.

In linea generale un basso livello di immunosoppressione si verifica in caso di trattamento con methotrexate ≤ 0.4 mg/kg/settimana; azatioprina ≤ 3 mg/kg/die; 6-mercaptopurina ≤ 1.5 mg/kg/die.

Come riferimento puramente generale, alti livelli di immunodepressione sono associati a:

- Prednisone (o suo equivalente) ≥ 20 mg/die o > 2 mg/Kg/die per soggetti di peso < 10 Kg, per un periodo ≥ 7 giorni (≥ 14 giorni secondo altre raccomandazioni internazionali);
- Methotrexate $> 0,4$ mg/kg/settimana
- Ciclosporina > 2.5 mg/kg/die
- Azatioprina > 3 mg/kg/die
- Ciclofosfamide $> 0.5-2$ mg/kg/die per via orale
- Leflunomide $> 0.25-0.5$ mg/kg/die
- 6-mercaptopurina > 1.5 mg/kg/die
- bDMARD e tsDMARD

La combinazione di terapie aumenta il livello di immunodepressione. I trattamenti delle malattie reumatiche con idrossiclorochina e sulfasalazina non sono considerati immunosoppressivi.

In generale, se la terapia immunosoppressiva è stata interrotta per almeno 3 mesi (o per almeno 6 mesi o più per gli anticorpi anti-cellule B) la persona non è più considerata immunocompromessa.

Tutti i vaccini vanno somministrati nelle fasi di remissione clinica di malattia.

Prima della terapia immunosoppressiva

La valutazione dello stato vaccinale deve essere effettuata quando la persona è ancora immunocompetente in modo da programmare le vaccinazioni indicate prima dell'inizio del trattamento immunosoppressivo, in particolare della terapia anti-cellule B, così da ottenere una immunogenicità ottimale. Tuttavia il trattamento immunosoppressivo necessario nei casi più gravi non deve essere rimandato per favorire la somministrazione precoce dei vaccini.

Sebbene i vaccini NON vivi (inattivati, ricombinanti, a subunità, polisaccaridici, coniugati e tossoidi) possano essere somministrati in sicurezza in qualsiasi momento, prima, durante o dopo la terapia immunosoppressiva, essi dovrebbero idealmente essere completati almeno 14 giorni prima dell'inizio del trattamento per ottimizzare l'immunogenicità. Nei candidati al trattamento con Rituximab, in considerazione dell'effetto depletivo sui linfociti B, si raccomanda, se possibile, di somministrare il vaccino un mese prima dell'inizio della terapia.

I vaccini vivi attenuati devono essere somministrati almeno 4 settimane prima di iniziare la terapia immunosoppressiva per ridurre il rischio di malattia causata dal ceppo vaccinale.

Durante la terapia immunosoppressiva

I seguenti principi si applicano se la terapia immunosoppressiva non può essere interrotta.

I vaccini NON vivi possono essere somministrati durante il trattamento con glucocorticoidi e DMARD, ma la risposta può essere sub-ottimale. Nei pazienti in terapia con anticorpi monoclonali anti linfociti B CD20+ (es rituximab) il vaccino dovrebbe essere somministrato circa 4 settimane prima della successiva dose programmata. Nei casi in cui questa finestra temporale non è possibile, la vaccinazione può essere presa in considerazione nell'ambito della terapia prendendo in considerazione una potenziale risposta non ottimale al vaccino. Potrebbe essere necessario ripetere le dosi quando la persona non è più immunosoppressa, a meno che non sia possibile dimostrare la risposta anticorpale.

I vaccini vivi attenuati sono generalmente controindicati nelle persone che ricevono terapia immunosoppressiva, come DMARD e corticosteroidi ad alte dosi. La sicurezza e l'efficacia dei vaccini vivi durante la terapia intermittente o di mantenimento a basse dosi con farmaci immunosoppressori non corticosteroidi sono generalmente sconosciute, ad eccezione del vaccino contro la varicella, che può essere preso in considerazione, nella formulazione monovalente (no

MPRV) per coloro che ricevono metotrexate a basse dosi ($\leq 0,4$ mg/kg/settimana), azatioprina (≤ 3 mg/kg/die) o 6-mercaptopurina ($\leq 1,5$ mg/kg/giorno). Se si utilizza una terapia combinata a basse dosi, è necessario consultare un esperto.

Dopo la terapia immunosoppressiva

Se l'immunizzazione non è stata completata prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva, dovrebbe generalmente trascorrere un periodo di almeno 3 mesi tra la cessazione del trattamento e la somministrazione di vaccini NON vivi (per garantire la massima immunogenicità) o vivi attenuati (per ridurre il rischio della malattia causata dal ceppo vaccinale).

Tuttavia questo intervallo può variare in base al tipo e all'intensità del trattamento. Ad esempio, mentre l'immunizzazione può avvenire già 4 settimane dopo l'interruzione della terapia steroidea sistemica ad alte dosi e a lungo termine, può essere necessario un intervallo più lungo, da 6 a 12 mesi o più, in caso di terapia con rituximab (o altri anticorpi monoclonali anti linfociti B) e con alcuni altri modificatori della risposta biologica. La conta delle cellule B viene generalmente eseguita durante la terapia con rituximab e deve essere rivista prima dell'immunizzazione.

In generale, le persone che ricevono DMARD biologici (bDMARD) o DMARD sintetici mirati (tsDMARD) non dovrebbero ricevere vaccini vivi fino ad almeno 12 mesi dopo la fine della terapia e fino a quando un esperto non avrà confermato un'adeguata ricostituzione immunitaria.

Per dosaggi di prednisone ≥ 20 mg/die (o > 2 mg/Kg/die per soggetti di peso < 10 Kg) per ≥ 1 settimana (≥ 2 settimane secondo altre raccomandazioni internazionali) i vaccini vivi attenuati possono essere somministrati a distanza di almeno 1 mese dopo la fine del trattamento.

I vaccini vivi possono essere somministrati immediatamente dopo l'interruzione della terapia steroidea ad alte dosi se la durata è inferiore a 7 giorni (14 giorni secondo altre raccomandazioni internazionali).

La terapia con corticosteroidi non è una controindicazione all'immunizzazione con vaccini vivi nelle seguenti circostanze:

- terapia a breve termine (< 7 giorni o $<$ di 14 giorni secondo altre raccomandazioni internazionali) indipendentemente dalla dose;
- terapia a lungo termine (≥ 2 settimane) < 20 mg /die di prednisone o equivalente (< 2 mg / kg /die nei bambini < 10 kg);
- trattamento a lungo termine, a giorni alterni con preparazioni a breve durata d'azione;
- terapia con dosi fisiologiche di mantenimento;
- terapia topica o iniezione locale, inclusa la somministrazione mediante aerosol e l'iniezione intra-articolare, bursale o tendinea.

Vaccinazioni raccomandate

Nella tabella 4.14 sono riportate le vaccinazioni raccomandate nei pazienti adulti con malattie infiammatorie croniche in trattamento immunosoppressivo (o candidati).

Tabella 4.14. Raccomandazioni per la vaccinazione degli adulti con malattia infiammatoria cronica in trattamento immunosoppressivo o candidati alla terapia immunosoppressiva		
Vaccinazione	Raccomandazioni	Modalità e tempistiche di immunizzazione
PNEUMOCOCCO	Tutti i pazienti	Singola dose di PCV20 (Considerare una dose di PPSV23 a distanza di almeno 8 settimane da PCV20)
HERPES ZOSTER (RZV)	Pazienti con evidenza di immunità alla varicella	2 dosi: 0, 2-6 mesi Per immunodepressi a causa di malattia o terapia, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale
EPATITE B	Tutti i pazienti	3 dosi: 0,1,6 mesi o 4 dosi a 0-1-2-6 mesi
HPV	Valutare in base all'età e al rischio di esposizione. Raccomandato soprattutto in pazienti con LES	3 dosi 0, 2, 6 mesi
Men ACWY	Tutti i Pazienti	1 dose di MenACWY-TT o di MenACWY-CRM
Men B	Tutti i Pazienti	MenB-4C: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese <i>oppure</i> MenB-FHbp: 2 dosi 0, 6 mesi <i>oppure</i> 3 dosi 0,1-2, 6 mesi
Hib	Soggetti che non hanno già ricevuto una pregressa vaccinazione anti-Hib e/o presentano un quadro di asplenia funzionale	1 dose
MPR	Pazienti senza evidenza di immunità candidati al trattamento immunosoppressivo	Almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva: 2 dosi a distanza di almeno 1 mese. Controindicata durante il trattamento e fino a 3-12 mesi dopo in base al tipo e all'intensità del trattamento stesso
VARICELLA	Pazienti senza evidenza di immunità candidati al trattamento immunosoppressivo	Almeno 4 settimane prima dell'inizio della terapia immunosoppressiva: 2 dosi distanziate di almeno 4 settimane. Controindicata durante il trattamento e fino a 3-12 mesi dopo in base al tipo e all'intensità del trattamento stesso
INFLUENZA vaccino inattivato	Tutti i Pazienti	1 dose annuale di vaccino inattivato
COVID-19	Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti	
dTap	Verificare ciclo di base e richiamo Tdap ogni 10 anni	

Si veda anche Appendice, scheda A12.

Gestione del rischio di malattia meningococcica nei pazienti in terapia con inibitori del complemento

- Le persone che ricevono inibitori del complemento (eculizumab, ravulizumab) corrono un rischio maggiore di malattia meningococcica. Il rischio è da 1.000 a 2.000 volte maggiore per le persone che ricevono eculizumab rispetto agli individui altrimenti sani.
- Dati relativamente recenti mostrano che alcuni pazienti trattati con eculizumab e in regola con la vaccinazione meningococcica, sviluppano comunque malattia meningococcica. La maggior parte di queste infezioni è causata da *Neisseria meningitidis* non siero-raggruppabile che in genere non causa una malattia invasiva nelle persone con un sistema immunitario normale.
- Nonostante la malattia possa verificarsi tra gli individui vaccinati, la vaccinazione con MenACWY e MenB resta raccomandata nei pazienti che ricevono un inibitore del complemento.
- La somministrazione dovrebbe essere idealmente completata almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento a meno che il rischio di ritardare la terapia con Eculizumab non sia maggiore del rischio di contrarre un'infezione meningococcica invasiva.
- I pazienti trattati con Eculizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.
- La serie vaccinale di MenACWY prevede 2 dosi ad almeno 8 settimane di distanza seguite da una dose booster ogni 5 anni se il rischio persiste.
- La serie primaria di vaccinazione contro il meningococco B prevede 2 dosi MenB-4C a distanza di almeno 1 mese o 3 dosi di MenB-FHbp a 0, 1-2, 6 mesi (se la 2° dose viene somministrata almeno 6 mesi dopo la 1° dose, la 3° dose non è necessaria; se la 3° dose è somministrata prima di 4 mesi dopo la 2°, si rende necessaria una quarta dose almeno 4 mesi dopo la 3°). È raccomandata una dose di richiamo MenB dopo 1 anno dal completamento del ciclo e successivamente ogni 2 o 3 anni, per la durata della terapia con inibitori del complemento.

4.13 Immunodeficienze primitive

Le immunodeficienze primitive sono un gruppo eterogeneo di condizioni rare, congenite e geneticamente determinate, causate da uno o più difetti dell'immunità innata e/o specifica. I soggetti affetti mostrano una particolare suscettibilità alle infezioni, comprese quelle prevenibili con le vaccinazioni che pertanto hanno un ruolo fondamentale nella prognosi di tali individui. Attualmente esistono più di 300 distinti difetti genetici dell'immunità.

Deficit dei fagociti e dei neutrofili

Le persone con disturbi dei fagociti e dei neutrofili come la Malattia granulomatosa cronica (CGD), Deficit di adesione leucocitaria, Deficit di mieloperossidasi, Sindrome di Chediak-Higashi, neutropenia congenita, neutropenia ciclica, corrono un rischio maggiore di infezioni batteriche.

Sono raccomandati tutti i vaccini NON vivi previsti dal calendario per soggetti sani di pari età (PCV, Menigococco, influenzale ecc). I vaccini NON vivi sono da considerarsi efficaci, sicuri e ben tollerati. Il vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPSV23) nei soggetti di età pari o superiore a 2 anni è indicato in tutte le condizioni (tabelle 3.2 e 3.4) esclusa la malattia granulomatosa cronica (CGD). La CGD non aumenta il rischio di malattia pneumococcica invasiva, quindi il vaccino coniugato deve essere utilizzato secondo lo schema di routine e il vaccino polisaccaridico non è indicato. Il vaccino antinfluenzale inattivato è raccomandato ogni anno ed è particolarmente importante nei pazienti con CGD a causa dell'aumento di morbilità e mortalità da infezioni polmonari da stafilococco associate all'influenza.

Per quanto concerne i vaccini vivi attenuati, quelli batterici (es Ty21a) sono controindicati in tutti i difetti fagocitici o neutrofili. La somministrazione di vaccini vivi attenuati virali (rotavirus, MPR, varicella, MPRV) deve essere valutata attentamente.

Nella CGD, nella sindrome di Shwachman-Bodian-Diamond e nella neutropenia congenita o ciclica, il difetto immunitario non altera la risposta allo stimolo antigenico, per cui i vaccini virali vivi attenuati possono essere somministrati. Anzi, in questi pazienti sono particolarmente raccomandate le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: se contraessero la varicella, ad esempio, avrebbero infatti un altissimo rischio di complicanze batteriche, in quanto sprovvisti di neutrofili funzionanti, che sono le cellule deputate alla difesa contro i batteri.

Tutti i vaccini a virus vivi attenuati sono invece controindicati nei soggetti con difetto di adesione leucocitaria (LAD), sindrome di Chediak-Higashi e altri difetti nel rilascio di granuli citotossici e in qualsiasi altro difetto indefinito delle cellule fagocitiche in cui può esservi associato un difetto delle cellule T o delle cellule NK che potrebbe portare allo sviluppo di malattie gravi da vaccino.

Deficit del complemento

I pazienti con deficit primario del complemento devono ricevere tutti i vaccini di routine previsti dal vigente calendario. Nessun vaccino è controindicato. Tutti i vaccini sono probabilmente efficaci.

I pazienti con difetti della via classica e della lectina sono particolarmente soggetti a infezioni delle prime vie aeree e otiti medie; quelli con deficit di componenti della via alternativa e terminale sono suscettibili anche a infezioni invasive da germi capsulati, come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, e *Neisseria meningitidis*.

I vaccini NON vivi devono essere somministrati secondo i programmi di immunizzazione di routine. In aggiunta ai vaccini di routine, si raccomanda PCV, PPSV23 nei soggetti di età ≥ 2 anni (Tabelle 3.2 e 3.4), MenACYW, MenB (Tabella 3.10) e una dose di vaccino Hib dopo i 5 anni di età, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione Hib. Si raccomandano dosi di richiamo di MenACYW ogni 3-5 anni a seconda dell'età della vaccinazione iniziale. Per i vaccini meningococcici contro il sierogruppo B si raccomanda una dose booster a 1 anno dopo il completamento della vaccinazione primaria e successivamente ogni 2-3 anni. Il vaccino antinfluenzale (inattivato o vivo attenuato, a seconda dell'età) è raccomandato ogni anno.

Gli individui con deficit del complemento dovrebbero ricevere tutti i vaccini vivi attenuati di routine (rotavirus, MPR, varicella, MPRV) e possono ricevere qualsiasi vaccino vivo attenuato ad esempio raccomandato per viaggi internazionali (Ty21a e Febbre gialla).

Deficit dell'immunità umorale (B linfocitica)

Comprendono deficit anticorpali severi quali Agammaglobulinemia congenita legata al cromosoma X (XLA) o Malattia di Bruton e l'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) e deficit meno gravi come il Deficit selettivo di IgA, il Deficit di sottoclassi di IgG, e il difetto anticorpale polisaccaridico specifico. Gli individui con difetti nella produzione di anticorpi sono altamente sensibili ai batteri capsulati come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*.

Deficit anticorpali maggiori

A parte la Agammaglobulinemia congenita legata al cromosoma X (XLA) o malattia di Bruton, caratterizzata dalla totale assenza di anticorpi e da un comparto T cellulare intatto, la maggioranza dei deficit anticorpali maggiori rientra in quelle condizioni che sono “a ponte” tra difetti dei linfociti B e difetti dei linfociti T.

Il classico esempio è l'Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) in cui i pazienti affetti non solo producono meno anticorpi, ma hanno anche un difetto nel numero e/o nella funzione di cellule T, NK, cellule dendritiche, macrofagi e monociti. Sono quindi a rischio di infezioni batteriche e fungine comprese quelle da *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*.

La maggior parte dei pazienti con Agammaglobulinemia congenita legata al cromosoma (XLA) e Immunodeficienza Comune Variabile (CVID), non sono in grado di ottenere una risposta umorale significativa. Sebbene la somministrazione di vaccini NON vivi non sia dannosa, potrebbe risultare inutile. Come regola generale, queste persone con gravi difetti anticorpali possono essere protette da molte delle infezioni prevenibili con il vaccino mediante l'uso della terapia sostitutiva con immunoglobuline. I vaccini NON vivi diversi dal vaccino influenzale non vengono somministrati di routine in pazienti con deficit anticorpali maggiori durante la terapia con immunoglobuline. Nei pazienti con sospetto deficit anticorpale maggiore tutti i vaccini NON vivi possono tuttavia essere somministrati alla diagnosi come parte della valutazione della risposta immunitaria prima della terapia con immunoglobuline. Se invece il paziente è già in terapia, nella maggior parte dei casi sono inefficaci, ma comunque mai pericolosi. Fanno eccezione i vaccini contenenti antigeni che generano anticorpi non presenti comunemente nelle preparazioni di immunoglobuline, come l'anti-pneumococco e l'anti-influenzale. Tutti i vaccini contro i batteri capsulati - PCV, PPSV23 (tabelle 3.2 e 3.4), MenACYW, MenB (tabella 3.10), Hib (una dose dopo i 5 anni di età, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione) sono comunque raccomandati in questi pazienti in quanto, anche quando il deficit anticorpale è grave, vi può essere una componente cellulare che risponde all'antigene vaccinale. È raccomandato anche il vaccino anti-influenzale inattivato, in quanto il virus può favorire l'instaurarsi di infezioni respiratorie batteriche secondarie con gravi complicanze. I vaccini vivi attenuati batterici e virali, non sono in genere raccomandati nei difetti anticorpali maggiori a causa dell'alto rischio di sviluppo di malattia da vaccino e per la possibile interferenza tra i vaccini virali e le immunoglobuline.

Deficit anticorpali minori

La maggior parte dei pazienti con deficit assoluto di IgA è asintomatica e la diagnosi è spesso casuale; tuttavia in alcuni casi possono manifestarsi infezioni respiratorie ricorrenti, infezioni gastrointestinali e malattie autoimmuni.

I Pazienti con deficit selettivo di IgA devono ricevere tutte le vaccinazioni di routine previste dal calendario vigente a condizione che gli altri componenti del sistema immunitario siano normali. Infatti, alcuni di questi soggetti possono rispondere poco ai vaccini e altri hanno un deficit di numero o funzione dei linfociti T. In altri infine il quadro può evolvere verso una immunodeficienza comune variabile (CVID). Quindi teoricamente una quota di pazienti con deficit selettivo di IgA potrebbe avere complicanze coi vaccini vivi attenuati. In realtà non sono stati segnalati eventi avversi gravi dopo vaccini come antivaricella o MPR che quindi possono essere somministrati secondo il normale calendario.

Anche il difetto di sottoclassi IgG, a seconda della sottoclasse coinvolta, può essere asintomatico o causare infezioni più o meno gravi, soprattutto respiratorie. Gli individui con deficit documentato della

sottoclasse di IgG, con funzione delle cellule T intatta e che non ricevono una terapia sostitutiva regolare con immunoglobuline, possono ricevere vaccini vivi di routine sebbene la risposta possa non essere ottimale.

Deficit dell'immunità cellulomediata e umorale (T linfocitica)

I soggetti con Immunodeficienze combinate delle cellule T e B sono particolarmente suscettibili alle infezioni praticamente da tutti i virus e da molti batteri. I difetti dei linfociti T comprendono deficit completi quali immunodeficienza severa combinata (SCID: *Severe Combined Immunodeficiency*) e la Sindrome di DiGeorge completa, e deficit parziali come la maggior parte dei pazienti con S. di DiGeorge, la S. di Wiskott-Aldrich e l'Atassia teleangiectasia.

Difetti completi dei linfociti T

Questo gruppo comprende tutti i vari tipi di immunodeficienza severa combinata (SCID), malattie dovute a difetti genetici che causano una grave riduzione del numero e/o della funzione delle cellule T, B e NK. Tra i difetti completi di linfociti T è inclusa anche la sindrome di DiGeorge col fenotipo più grave, cioè con importante deficit T cellulare e deficit anticorpale.

In questi soggetti affetti da immunodeficienza combinata grave, la somministrazione di vaccini NON vivi non è dannosa, ma risulta nella maggior parte dei casi inefficace. Si raccomandano comunque i vaccini contro germi capsulati PCV, PPSV23 (tabelle 3.2 e 3.4), MenACYW, MenB (tabella 3.10), Hib (una dose dopo i 5 anni di età, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione) e l'anti-influenzale inattivato.

Tutti i vaccini vivi attenuati sono controindicati nei soggetti con gravi difetti delle cellule T. L'esposizione a un'infezione naturale o alla somministrazione involontaria di vaccini vivi attenuati può solitamente essere gestita con la somministrazione rapida di Ig o Ig patogeno-specifiche con o senza un appropriato trattamento antivirale.

Difetti parziali dei linfociti T

Questi comprendono la maggior parte dei casi di sindrome di DiGeorge, l'Atassia-teleangiectasia e la sindrome di Wiskott-Aldrich. Anche nella sindrome da iper-IgE vi può essere un variabile difetto del comparto T.

I vaccini NON vivi dovrebbero essere somministrati ai soggetti con immunodeficienza parziale, sebbene la risposta possa non essere ottimale. Il vaccino contro l'epatite B dovrebbe essere somministrato al doppio della dose di routine e utilizzando uno schema di routine a 3 o 4 dosi. Il vaccino HPV deve essere somministrato seguendo le indicazioni di età ma utilizzando uno schema di 3 dosi indipendentemente dall'età. Sono raccomandati i vaccini anti-Hib (una dose dopo i 5 anni di età, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione Hib), meningococco (Tabella

3.10) e pneumococco (tabella 3.2). Si raccomandano dosi di richiamo di vaccino meningococcico coniugato quadrivalente ogni 3-5 anni a seconda dell'età della vaccinazione iniziale. Anche il vaccino anti-influenzale inattivato è consigliato perché potrebbe fornire un certo grado di protezione senza essere pericoloso. Tutti gli altri vaccini NON vivi possono essere somministrati pur sapendo che potrebbero non essere totalmente protettivi.

I vaccini vivi attenuati sono generalmente controindicati nei soggetti affetti da sindrome di Wiskott-Aldrich e Atassia telangiectasia.

I bambini con sindrome DiGeorge parziale (pDGS) dovrebbero essere sottoposti a tipizzazione linfocitaria e a valutazione della reattività al mitogeno per stabilire se possono essere somministrati vaccini vivi. I soggetti con conta di linfociti T CD4+ $\geq 500 /mm^3$, conta di linfociti T CD8+ $\geq 200 /mm^3$ e risposta al mitogeno normale potrebbero ricevere i vaccini MPR e Varicella monovalente ma non il vaccino combinato MPRV.

Difetti dei Toll-like receptors (TLRs) e della via di segnalazione Interleuchina-12 (IL-12) /interferon-gamma (IFN- γ)

Questi pazienti presentano un deficit nella sintesi o nella funzione delle citochine, nei meccanismi di attivazione cellulare e dell'infiammazione ed alcuni possono avere anche un'alterata risposta immunitaria adattativa. I difetti dell'asse interferone-gamma/interleuchina-12 aumentano la suscettibilità alle malattie micobatteriche. I deficit delle vie di segnalazione dei recettori *toll-like* (ad esempio il deficit di IRAK4 e MyD88) aumentano la suscettibilità alle infezioni da pneumococco e da altri batteri piogeni. Alcuni difetti innati possono comportare una maggiore suscettibilità alle infezioni virali.

I vaccini NON vivi possono essere somministrati senza rischi secondo il normale calendario.

Le persone con deficit di IRAK4 e MyD88 o altri difetti che causano un aumento del rischio di infezioni batteriche piogene dovrebbero ricevere PCV, indipendentemente dall'età, e PPSV23 in età ≥ 2 anni. È, invece, necessario consultare uno specialista prima di somministrare vaccini vivi a persone con difetti immunitari innati nella generazione o risposta delle citochine con deficit di attivazione cellulare. Le persone con deficit dell'asse interferone gamma/interleuchina-12 hanno una maggiore suscettibilità ai batteri intracellulari (ad esempio salmonella o micobatteri). Per questi pazienti, i vaccini batterici vivi BCG e Ty21a sono controindicati. I vaccini virali vivi sono controindicati nei pazienti con deficit nella produzione di interferone alfa/beta o gamma. Tutti i vaccini vivi sono controindicati nei difetti della via del fattore nucleare kappa B (NF- κ B).

La tabella 4.15 riassume i vaccini raccomandati e quelli controindicati nei diversi tipi di immunodeficienza primitiva.

Tabella 4.15. Immunizzazione delle persone con immunodeficienza primitiva

Categoria	Immunodeficienza specifica	Vaccini controindicati	Vaccini raccomandati per rischio specifico	Efficacia e commenti
Deficit B linfocitario (umorale)	<i>Deficit anticorpali severi</i> - Agamma-globulinemia congenita legata al cromosoma X (XLA); - Immuno-deficienza comune variabile (CVID)	Tutti i vaccini vivi attenuati	Influenza (inattivato) Covid-19 Pneumococco MenACYW MenB Hib	Sebbene la somministrazione di vaccini NON vivi non sia dannosa, potrebbe risultare inutile.
	<i>Deficit anticorpali meno gravi</i> - Deficit isolato di IgA; - Deficit di sottoclassi di IgG	BCG, OPV, Ty21a, febbre gialla Altri vaccini vivi sono probabilmente sicuri		Tutti i vaccini sono probabilmente efficaci. La risposta immunitaria potrebbe essere attenuata.
Deficit T linfocitario (cellulo-mediata e umorale)	<i>Deficit completo</i> - SCID – Immuno-deficienza severa combinata; - Sindrome di DiGeorge completa	Tutti i vaccini vivi	Influenza (inattivato) Covid-19 Pneumococco MenACYW MenB Hib	la somministrazione di vaccini NON vivi non è dannosa ma risulta nella maggior parte dei casi inefficace
	<i>Deficit parziale</i> - Sindrome di DiGeorge ¹ incompleta - Sindrome di Wiskott Aldrich - Atassia Teleangiectasia	Tutti i vaccini vivi nella Sindrome di Wiskott-Aldrich e Atassia telangiectasia		L'efficacia di qualsiasi vaccino dipende dal grado di soppressione immunitaria.
Deficit Complemento	- Deficit componenti precoci (C1-C4), componenti tardivi (C5-C9), properdina, fattoreB	Nessuno	Influenza (inattivato) Covid-19 Pneumococco MenACYW MenB Hib	Tutti i vaccini di routine sono probabilmente efficaci.
Deficit dell'immunità innata	- Difetti dei TLRs e della via di segnalazione IL-12/IFN-γ	BCG e Ty21a sono controindicati nei difetti dell'asse INF-γ /IL-12		Una eventuale somministrazione dei vaccini vivi richiede una attenta valutazione rischio/beneficio
Deficit funzione fagocitaria	- Malattia Granulomatosa Cronica (CGD)	BCG Ty21a	Influenza Covid-19	Vaccini virali vivi sono probabilmente sicuri ed efficaci.
	- Difetti dell'adesione leucocitaria (LAD) - Deficit di mieloperossidasi - Sindrome di Chediak-Higashi - Altri difetti nel rilascio di granuli citotossici	Tutti i vaccini vivi	Influenza (inattivato) Covid-19 Pneumococco MenACYW MenB Hib	Tutti i vaccini inattivati sono sicuri e probabilmente efficaci.

1) La sindrome di DiGeorge incompleta ha un grado di immunosoppressione variabile. I soggetti senza grave immunodepressione (linfociti T CD4+ > 500/mm³, linfociti T CD8+ > 200/mm³ e risposta al mitogeno normale) dovrebbero ricevere MPR e varicella ma non MPRV.

4.14 Immunizzazione dei conviventi e contatti stretti di pazienti con malattie croniche o condizioni di immunocompromissione

La vaccinazione dei conviventi e dei contatti stretti è fondamentale come protezione aggiuntiva dell'individuo fragile e immunosoppresso. Per questo motivo è particolarmente importante che nello stilare il calendario vaccinale del soggetto a rischio vengano considerati anche i conviventi/contatti stretti, ai quali vanno offerte attivamente tutte le vaccinazioni previste per la loro età/condizione di rischio.

Inoltre, per garantire la massima protezione del soggetto a rischio, quando previsto nelle condizioni precedentemente elencate, sono da offrire attivamente ai conviventi/contatti stretti anche le seguenti vaccinazioni: Epatite B, Meningococco ACWY e B, la vaccinazione antinfluenzale annuale, la vaccinazione anticovid secondo le raccomandazioni ministeriali, nonché i vaccini vivi attenuati contro Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella nei soggetti suscettibili immunocompetenti.

Per quanto riguarda i vaccini vivi attenuati nei conviventi/contatti stretti di soggetti immunocompromessi, è bene specificare che non vi è rischio di trasmissione di virus vaccinali dai soggetti vaccinati con MPR all'individuo immunocompresa mentre può avvenire, sia pur molto raramente la trasmissione del virus vaccinale varicella-zoster da parte dei vaccinati a soggetti suscettibili con immunocompetenza alterata. Il vaccino contro la varicella è comunque raccomandato e può essere somministrato in sicurezza ai contatti familiari di persone immunocompromesse con la sola raccomandazione che, se il vaccinato sviluppa un rash vescicolare post-vaccinale nelle 4 settimane successive alla vaccinazione, è opportuno coprire le lesioni e evitare il contatto diretto con il convivente immunodepresso per tutta la durata dell'eruzione cutanea. I bambini nel primo anno di vita possono e dovrebbero ricevere il vaccino contro il rotavirus secondo quanto previsto dal calendario vaccinale. In alcuni bambini vaccinati contro il rotavirus può essere rilevata la diffusione dell'antigene virale nelle feci che può persistere fino a 4 settimane. Tuttavia non sono stati segnalati casi di infezione sintomatica in contatti immunocompromessi di bambini vaccinati. Il teorico rischio di trasmissione del virus vaccinale è minore del rischio legato alla possibilità di trasmissione da parte di un bambino non vaccinato infettato da un virus selvaggio. Per minimizzare una potenziale trasmissione di rotavirus vaccinale, nelle 2-4 settimane successive l'immunizzazione, in particolare dopo la prima dose, le persone con immunodeficienza grave devono evitare il contatto con le feci dei bambini vaccinati e gli altri familiari devono lavarsi bene le mani dopo il contatto con le feci dei bambini immunizzati.

L'introduzione di bassi livelli di virus vaccinali nell'ambiente è probabilmente inevitabile durante la somministrazione del vaccino influenzale vivo attenuato LAIV. I virus vaccinali contenuti in LAIV sono adattati al freddo e quindi possono replicarsi nel naso senza entrare nei polmoni in quanto sono sensibili alla temperatura e si replicano scarsamente alla temperatura corporea interna. Nei

pazienti immunocompromessi non sono stati segnalati casi di malattia causati da virus vaccinali attenuati di LAIV. LAIV può essere somministrato ai contatti stretti sani di persone immunocompromesse tuttavia, a causa del rischio teorico di trasmissione, i riceventi vaccino vivo attenuato dovrebbero evitare i contatti stretti con persone gravemente immunocompromesse (p. es., destinatari di trapianto di cellule staminali emopoietiche che richiedono isolamento in ospedale) per almeno 2 settimane dopo la vaccinazione.

5. Le vaccinazioni per soggetti a rischio per esposizione professionale

Alcune categorie professionali che lavorano a contatto con soggetti e/o con materiali potenzialmente infetti sono a rischio di esposizione a malattie infettive prevenibili con vaccinazione. Per tali lavoratori, programmi di vaccinazione ben impostati possono ridurre in modo sostanziale i rischi sia di acquisire pericolose infezioni occupazionali, sia di trasmettere patogeni ad altri lavoratori e soggetti con cui possono entrare in contatto (ad esempio bambini nelle scuole o pazienti nelle strutture sanitarie).

Occorre richiamare quanto già premesso nella DGR 458/2017, ovvero che la base legislativa delle vaccinazioni nei lavoratori a rischio è il Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81, che all'articolo 279 recita:

"1. I lavoratori addetti alle attività per le quali la valutazione dei rischi ha evidenziato un rischio per la salute sono sottoposti alla sorveglianza sanitaria.

2. Il datore di lavoro, su conforme parere del medico competente, adotta misure protettive particolari per quei lavoratori per i quali, anche per motivi sanitari individuali, si richiedono misure speciali di protezione, fra le quali: -la messa a disposizione di vaccini efficaci per quei lavoratori che non sono già immuni all'agente biologico presente nella lavorazione, da somministrare a cura del medico competente [...]". Il medico competente dell'azienda dalla quale l'operatore è dipendente è, pertanto, responsabile dell'identificazione dei lavoratori a rischio, delle informazioni sul controllo sanitario e sui vantaggi e inconvenienti della vaccinazione e della non vaccinazione, e dell'esecuzione delle vaccinazioni stesse.

Di seguito vengono riportate le categorie di lavoratori per cui sono indicate specifiche vaccinazioni.

Tabella 5.1. Vaccinazioni raccomandate nei soggetti a rischio per esposizione professionale	
Vaccino	Categorie professionali per le quali è raccomandata l'immunizzazione
Epatite B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Addetti ai servizi cimiteriali e funebri; ▪ Addetti al lavaggio di materiali potenzialmente infetti; ▪ Addetti al soccorso e al trasporto di infortunati e infermi; ▪ Addetti alla raccolta, trasporto e smaltimento rifiuti; ▪ Lavoratori incaricati della gestione dell'emergenza e del pronto soccorso aziendale; ▪ Personale addetto alla lavorazione degli emoderivati; ▪ Personale della Polizia di Stato, Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Corpo degli agenti di custodia, Comandi Provinciali dei Vigili del Fuoco, Comandi Municipali dei Vigili Urbani, appartenenti al Corpo forestale dello Stato; ▪ Personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti; ▪ Personale di istituti che ospitano persone con disabilità fisiche e mentali; ▪ Personale religioso che svolge attività nell'ambito dell'assistenza sanitaria; ▪ Personale sanitario di nuova assunzione nel Servizio Sanitario Nazionale e personale del Servizio Sanitario Nazionale già in servizio; studenti dei corsi di laurea di area sanitaria; ▪ Persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soggetti che svolgono attività di lavoro, studio e volontariato nel settore della sanità; ▪ Tatuaori e body piercers, personale dei centri estetici, manicure e pedicure.
Influenza	Ogni anno il Ministero della Salute pubblica una Circolare contenente le raccomandazioni per la prevenzione e il controllo dell'influenza stagionale. Il documento, cui si rimanda, individua le categorie di persone per le quali è raccomandata la vaccinazione antinfluenzale.
MPR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tutti gli operatori sanitari suscettibili; ▪ Tutti gli operatori scolastici suscettibili.
Varicella	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario (prioritariamente personale sanitario che a contatto con neonati, bambini, donne gravide o con persone immunodepresse); ▪ Operatori scolastici suscettibili che sono a contatto con neonati e bambini e operano nei seguenti ambienti: asili nido, scuole dell'infanzia, scuole primarie, scuole secondarie; ▪ Persone suscettibili che assistono persone immunodepresse.
Pertosse (dTap)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Operatori scolastici degli asili nido; ▪ Operatori sanitari e sociosanitari, con particolare riferimento a quelli coinvolti nell'assistenza alla donna in gravidanza (percorso nascita) e al neonato; ▪ Tutte le altre figure che accudiscono il neonato.
Epatite A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Soggetti che lavorano a contatto con primati infettati dal virus dell'Epatite A (HAV); ▪ Soggetti che lavorano con HAV in strutture laboratoristiche; ▪ Soggetti che lavorano alla raccolta e allo smaltimento dei rifiuti solidi e dei liquami.
TBE	Lavoratori in aree endemiche e in zone rurali e boschive (es. contadini, corpo forestale, militari, volontari del soccorso alpino e volontari della protezione civile).
Rabbia	La profilassi pre-esposizione è raccomandata a tutti i lavoratori a continuo rischio di esposizione al virus della rabbia (ad esempio, personale di laboratorio che lavora a contatto con tale virus, veterinari, biologi, stabulari, operatori di canili, altri lavoratori a contatto con animali potenzialmente infetti).

Operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati

Per gli operatori sanitari un adeguato intervento di immunizzazione è fondamentale per la prevenzione ed il controllo delle infezioni. Nella maggior parte dei casi, l'immunizzazione attiva riveste un ruolo non soltanto di protezione del singolo operatore, ma soprattutto di garanzia nei confronti dei pazienti, ai quali l'operatore potrebbe trasmettere l'infezione determinando gravi danni e persino casi mortali.

Le vaccinazioni raccomandate per gli operatori sanitari possono essere suddivise in 2 categorie sulla base di specifici raggruppamenti per le relative malattie prevenibili:

- **Patologie per le quali è raccomandata la vaccinazione di routine o l'acquisizione della documentazione vaccinale di avvenuta immunizzazione:**
 - Epatite B
 - Influenza stagionale
 - Covid-19
 - Morbillo – Parotite – Rosolia

- Varicella
- Pertosse

- **Patologie per le quali la vaccinazione potrebbe essere indicata in circostanze specifiche:**

- Meningococco
- Epatite A
- BCG

5.1 Epatite B

La vaccinazione è raccomandata a tutti gli operatori suscettibili. La schedula vaccinale raccomandata prevede 3 dosi a tempo 0, 1 e 6 mesi.

Negli operatori vaccinati senza documentato precedente titolo anticorpale è necessario dosare HBsAb e HBsAg. Nei vaccinati in modo incompleto occorre terminare il ciclo vaccinale e dosare HBsAb dopo un mese dal completamento del ciclo. Nei soggetti non vaccinati occorre effettuare il ciclo vaccinale completo e dosare HBsAb dopo 1 mese dalla terza dose. Nei soggetti con titolo HBsAb < 10 mU/mL è indicato somministrare una dose booster di vaccino e dosare HBsAb dopo 1 mese. Se il titolo è ancora inferiore a 10 mU/mL terminare il ciclo con le altre due dosi. Gli operatori con titolo anticorpale ancora inferiore a 10 mU/mL dopo 2 cicli completi di vaccinazione sono da ritenersi *non responder*.

Si descrivono di seguito le raccomandazioni per ***l'immunoprofilassi attiva e passiva post-esposizione*** da effettuarsi negli operatori sanitari a seguito di infortunio biologico con possibile trasmissione di infezione da HBV.

A. *Operatore non vaccinato o vaccinato in modo incompleto:* se il paziente fonte è HBsAg positivo o con stato HBsAg sconosciuto, l'operatore esposto dovrebbe essere sottoposto ad un dosaggio sierologico di base per i markers HBV il prima possibile dopo l'esposizione e a un follow-up circa 6 mesi dopo. Se il soggetto è suscettibile la profilassi post-esposizione consiste nella somministrazione di immunoglobuline (HBIG) e del ciclo vaccinale completo. Le immunoglobuline vanno somministrate intramuscolo il più presto possibile al dosaggio di 0,06 mL/Kg. L'efficacia delle HBIG diminuisce significativamente dopo 48 ore. L'efficacia delle HBIG somministrate oltre 7 giorni dopo un'esposizione percutanea, delle mucose o della cute non integra è sconosciuta. La vaccinazione post-esposizione prevede lo schema accelerato 0, 1, 2 e 12 mesi, nel soggetto non vaccinato, o il completamento del ciclo in quello parzialmente vaccinato. È indicata la valutazione sierologica post-vaccinazione che dovrebbe essere eseguita 1-2 mesi dopo l'ultima dose di vaccino e 4-6 mesi dopo la somministrazione di immunoglobuline

per evitare il riscontro di anticorpi introdotti passivamente. Se il paziente fonte è HBsAg negativo non è necessaria la somministrazione di immunoglobuline mentre è raccomandata la vaccinazione completa e la valutazione sierologica post-vaccinale.

B. *Operatore con risposta sconosciuta dopo 3 dosi di vaccino:* l'operatore esposto dovrebbe essere sottoposto ad un dosaggio sierologico di base per i markers HBV il prima possibile. Se l'operatore esposto ha un titolo HBsAb ≥ 10 mIU/mL non è necessario alcun provvedimento (vedi punto D). Se il paziente fonte è HBsAg positivo o con stato HBsAg sconosciuto e se anti-HBs (HBsAb) è < 10 mIU/mL, è indicata la somministrazione di Immunoglobuline anti-epatite B e la somministrazione di una dose di vaccino con successiva valutazione sierologica post-vaccinale. Se il paziente fonte è HBsAg negativo, la somministrazione di immunoglobuline non è indicata.

C. *Operatore non responder dopo 6 dosi di vaccino:* se il paziente fonte è HBsAg positivo o con stato HBsAg sconosciuto, l'operatore esposto dovrebbe essere sottoposto ad un dosaggio sierologico di base per i markers HBV il prima possibile dopo l'esposizione e a un follow-up circa 6 mesi dopo. È raccomandata la somministrazione di 2 dosi di immunoglobuline ad un mese di distanza l'una dall'altra. La vaccinazione non è indicata. Se il paziente fonte è HBsAg negativo non è necessario alcun provvedimento.

D. *Operatore con documentata risposta ad un ciclo vaccinale completo ≥ 3 dosi (anti-HBs (HBsAb) ≥ 10 mIU/mL):* non è necessario alcun provvedimento.

5.2 Influenza

La vaccinazione annuale è raccomandata per tutti gli operatori sanitari.

Si raccomanda di implementare specifici programmi attivi d'immunizzazione durante la campagna vaccinale stagionale prevedendo l'offerta agevolata del vaccino direttamente nei reparti, con priorità per gli operatori in aree a maggior rischio sia di acquisire l'infezione sia di trasmetterla a pazienti ad elevato rischio di complicanze in seguito all'influenza.

5.3 Covid-19

Vaccinazione secondo raccomandazioni ministeriali vigenti.

5.4 Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR)

La vaccinazione è raccomandata a tutti gli operatori sanitari senza evidenza di immunità.

Nel personale sanitario viene considerata prova presuntiva accettabile di immunità la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- Documentazione di avvenuta vaccinazione attestante almeno 1 dose di vaccino per la Rosolia e 2 dosi di vaccino per Morbillo e Parotite (con la 1° somministrata a \geq 12 mesi d'età e la 2° distanziata da almeno 28 giorni);
- Anamnesi di infezione confermata in laboratorio;
- Evidenza laboratoristica di immunità.

Nei soggetti senza evidenza di immunità è indicata l'effettuazione dei test sierologici per l'accertamento delle possibili pregresse infezioni.

Negli operatori che allo screening sierologico risultano suscettibili a morbillo o parotite è raccomandata la vaccinazione con 2 dosi di MPR mentre una singola dose di vaccino è raccomandata ai soggetti suscettibili alla sola rosolia.

Le raccomandazioni per ***l'immunoprofilassi attiva e passiva post-esposizione*** sono fornite nel capitolo 7.1.

5.5 Varicella

Tutto il personale sanitario dovrebbe essere immune alla varicella.

Nel personale sanitario viene considerata prova presuntiva accettabile di immunità la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- Evidenza documentata di immunizzazione con 2 dosi di un vaccino contenente varicella distanziate da almeno 4 settimane;
- Evidenza laboratoristica di immunità;
- Diagnosi o verifica dell'anamnesi autoriferita di varicella o herpes zoster da parte di un medico;

La vaccinazione è raccomandata a tutti gli operatori senza evidenza di immunità, specialmente al personale che si trova a contatto con neonati, bambini, donne gravide o con soggetti immunodepressi.

Le raccomandazioni per ***l'immunoprofilassi attiva e passiva post-esposizione*** sono fornite nel capitolo 7.2.

5.6 Pertosse

Tutti gli operatori sanitari, indipendentemente dall'età, dovrebbero ricevere una singola dose di vaccino acellulare per pertosse (dTaP) se non precedentemente ricevuto in età adulta anche se sono trascorsi meno di 10 anni dall'ultimo richiamo (o dalla serie primaria) per tetano e difterite. La

protezione contro la pertosse è particolarmente importante per il personale dei reparti di neonatologia, pediatria e ostetricia-ginecologia al fine di ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione ai lattanti che sono particolarmente a rischio di complicanze. I soggetti con anamnesi incerta per un ciclo primario completo di vaccinazione con anatossina tetanica dovrebbero iniziare o completare una serie di immunizzazione primaria. Si raccomanda il vaccino dTap per la prima dose e dT per la seconda e terza dose. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di 6-8 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami sono raccomandati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) con vaccino dTap.

5.7 Meningococco

La vaccinazione è raccomandata in casi particolari di aumentata esposizione professionale, ad esempio microbiologi e ricercatori che effettuino manipolazione di isolati di *Neisseria meningitidis* e personale dei servizi di emergenza e malattie infettive, anche sulla base dell'epidemiologia e del Documento di Valutazione dei Rischi aziendale. La trasmissione nosocomiale della malattia meningococcica invasiva è comunque molto rara, anche considerando che sono difficili esposizioni non protette nel caso del corretto utilizzo dei DPI. Per la vaccinazione post-esposizione si rimanda al capitolo 7.7.

5.8 Epatite A

La vaccinazione è raccomandata agli operatori sanitari con condizioni di elevato rischio di complicanze in seguito ad infezione da HAV (es. epatopatie croniche) e in casi particolari di aumentata esposizione professionale, ad esempio laboratori e ricercatori, personale dei servizi di emergenza, pediatria, gastroenterologia, malattie infettive, operatori che viaggiano o lavorano in Paesi ad alta o intermedia endemia da HAV, anche sulla base del quadro epidemiologico e del Documento di Valutazione dei Rischi aziendale.

5.9 Vaccinazione antitubercolare (BCG)

Il DPR 465/2001 ha drasticamente limitato le indicazioni di uso di questa vaccinazione ai soli operatori sanitari ad alto rischio di esposizione a ceppi di bacilli tubercolari multi-farmaco-resistenti, oppure che operino in ambienti ad alto rischio e non possano, in caso di infezione tubercolare latente, essere sottoposti a terapia preventiva, perché presentano controindicazioni cliniche all'uso dei farmaci specifici. Inoltre, gli articoli 2, 17, 279 e 304 del D.lgs. 81/2008 abrogano implicitamente la previgente normativa in materia riportando come sia necessario un piano di valutazione del rischio

per stabilire la necessità della profilassi vaccinale. Si fanno rientrare nella categoria dei soggetti da essere sottoposti a un piano di valutazione del rischio gli studenti di medicina e delle lauree sanitarie, specializzandi di area medico-chirurgica, lasciando al documento di valutazione del rischio l'individuazione di altri soggetti, quali coloro che prestano assistenza ai soggetti fragili anche al di fuori delle strutture sanitarie.

6. Vaccinazioni per soggetti a rischio per determinate condizioni o comportamenti

Alcune categorie di soggetti presentano un rischio aumentato di esposizione ad alcune malattie infettive a causa di determinate condizioni, stili di vita o comportamenti. Sebbene queste condizioni siano già state elencate nel capitolo 3, questo capitolo, in analogia a quanto fatto per le condizioni patologiche nel capitolo 4 e per le esposizioni professionali nel capitolo 5, vuole facilitare la predisposizione di adeguati percorsi per le condizioni o comportamenti che richiedono l'integrazione tra i vari attori che normalmente prendono in carico il soggetto per offrire le vaccinazioni previste dal piano.

6.1 Donne in età fertile

Alcune malattie possono incidere negativamente sulla fertilità o avere conseguenze sull'esito di una gravidanza. Di conseguenza, per le donne in età fertile sono indicate, se non già immuni, le vaccinazioni contro morbillo, parotite, rosolia, varicella e papilloma virus (HPV).

Di grande importanza è anche il richiamo decennale della vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse.

Le donne in età fertile dovrebbero conoscere il proprio stato immunitario riguardo alla rosolia e alla varicella.

▪ **Morbillo, Parotite, Rosolia (MPR)**

È necessario utilizzare tutte le occasioni possibili per verificare lo stato immunitario della donna nei confronti di morbillo, parotite e rosolia; in assenza di evidenza di immunità anche solo verso una delle malattie elencate, è opportuno proporre attivamente la vaccinazione MPR.

Nella vaccinazione di routine viene generalmente considerata prova presuntiva accettabile di immunità a morbillo, parotite e rosolia la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- documentazione di adeguata vaccinazione eseguita in età \geq 12 mesi: almeno 1 dose di vaccino contenente virus vivo attenuato della Rosolia e 2 dosi di vaccino contenente il virus vivo del morbillo e della parotite somministrate a distanza di almeno 4 settimane;
- Anamnesi di infezione confermata in laboratorio;
- Evidenza laboratoristica di immunità.

Nelle donne senza evidenza di immunità solo alla rosolia è raccomandata una dose di MPR. Due dosi di vaccino, somministrate a distanza di almeno 4 settimane, sono invece raccomandate per le donne suscettibili al morbillo e/o parotite.

Le donne candidate a ricevere il vaccino MPR devono assicurarsi di non essere in stato di gravidanza al momento dell'immunizzazione e devono evitare il concepimento per almeno quattro settimane dopo la vaccinazione, anche se non esistono prove che il vaccino risulti teratogeno.

Vi è unanime consenso che non è raccomandata l'effettuazione di un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima della somministrazione di vaccini virali vivi ma è sufficiente l'anamnesi pre-vaccinale.

▪ **Varicella**

Per le donne in età fertile, in considerazione del maggior rischio di sviluppare complicanze gravi in età adulta e dei seri rischi per la salute embrio-fetale, conseguenti all'infezione naturale primaria da virus varicella-zoster (VZV) in gravidanza, è consigliabile valutare lo stato immunitario contro la varicella e, se necessario, proporre attivamente la vaccinazione.

Viene generalmente considerata evidenza di immunità alla varicella la presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- Documentazione di immunizzazione con 2 dosi di un vaccino contenente varicella distanziate da almeno 4 settimane;
- Evidenza laboratoristica di immunità;
- Diagnosi o verifica dell'anamnesi autoriferita di varicella o herpes zoster da parte di un medico.

Nelle donne in età fertile senza evidenza di immunità alla varicella sono raccomandate 2 dosi di vaccino somministrate a distanza di 4-8 settimane.

Le donne candidate a ricevere il vaccino anti varicella devono assicurarsi di non essere in stato di gravidanza al momento dell'immunizzazione e devono evitare il concepimento per almeno quattro settimane dopo la vaccinazione. Vi è unanime consenso che non è raccomandata l'effettuazione di un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima della somministrazione di vaccini virali vivi ma è sufficiente l'anamnesi pre-vaccinale.

▪ **HPV**

Il dodicesimo anno di vita rappresenta l'età raccomandata per l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antiHPV. Cionondimeno, benefici possono derivare anche dalla somministrazione del vaccino in età superiore, specialmente se prima del debutto sessuale. È opportuno, pertanto, raccomandare la vaccinazione anti-HPV, alle donne in età fertile non vaccinate in precedenza.

6.2 Donne che programmano una gravidanza

In previsione di una gravidanza, è necessario che le donne siano protette nei confronti di morbillo, parotite, rosolia (MPR) e della varicella, dato l'elevato rischio, sia per il nascituro che per la donna, derivante dall'infezione materna durante la gravidanza.

Poiché sia il vaccino MPR che quello della varicella sono, in via precauzionale, controindicati in gravidanza, è necessario assicurarsi di non essere in stato di gravidanza al momento dell'immunizzazione ed evitare il concepimento per almeno quattro settimane dopo la vaccinazione. Vi è unanime consenso che non è raccomandata l'effettuazione di un test di gravidanza nelle donne in età fertile prima della somministrazione di vaccini virali vivi ma è sufficiente l'anamnesi pre-vaccinale.

6.3 Donne in gravidanza

Nel corso di ogni gravidanza e per ogni successiva gestazione sono fortemente raccomandate le vaccinazioni dTap, anti-influenzale (se la gestazione si verifica nel corso di una stagione influenzale) e anti covid-19 secondo le raccomandazioni ministeriali vigenti.

▪ **Influenza**

La gravidanza si accompagna a un aumentato rischio di infezione influenzale di grado severo. L'influenza stagionale aumenta il rischio di ospedalizzazione materna, prematurità, parto cesareo, distress fetale, basso peso del nascituro e interruzione di gravidanza. Anche nei bambini al di sotto dei 6 mesi di vita, per cui non esiste ancora un vaccino, l'influenza aumenta il rischio di malattia severa e complicanze.

Il vaccino antinfluenzale inattivato è raccomandato alle donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza o nel periodo "postpartum".

L'immunizzazione materna offre anche protezione al neonato attraverso il trasferimento di anticorpi materni.

Il vaccino antinfluenzale può essere somministrato in totale sicurezza insieme al dTap. Si rimanda alle raccomandazioni nazionali vigenti, pubblicate annualmente con circolare ministeriale.

Le donne che non hanno ricevuto la vaccinazione in gravidanza dovrebbero essere vaccinate nel post-partum prima della dimissione se si è ancora nella stagione influenzale.

▪ **Covid-19**

Le donne in gravidanza o nel periodo "postpartum" hanno maggiori probabilità di sviluppare forme gravi di COVID-19 con aumentato rischio di complicazioni che possono influenzare la gravidanza e

lo sviluppo del bambino. La vaccinazione è raccomandata nelle donne che si trovano in qualsiasi trimestre della gravidanza o nel periodo “postpartum” comprese le donne in allattamento. Si rimanda alle raccomandazioni ministeriali vigenti.

Un numero crescente di prove sulla sicurezza ed efficacia della vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza indica che i benefici della immunizzazione superano qualsiasi potenziale rischio della vaccinazione. La vaccinazione materna ha inoltre dimostrato di essere sicura ed efficace nel proteggere i bambini di età inferiore ai 6 mesi da forme gravi di COVID-19 e dall'ospedalizzazione.

▪ **Pertosse (dTAP)**

Di grande rilievo è la vaccinazione dTap durante ogni gravidanza (nel terzo trimestre), anche se la donna sia già stata vaccinata di recente, sia in regola con i richiami decennali o abbia contratto la pertosse.

La pertosse, infatti, se contratta nei primi mesi di vita può essere molto grave e persino mortale; la fonte di infezione è frequentemente la madre e la protezione conferita passivamente da madri con pregressa infezione o vaccinate molti anni prima è labile e incostante.

Per tali motivi, la vaccinazione della madre nelle ultime settimane di gravidanza consente il trasferimento passivo di anticorpi materni al feto in grado di proteggere il bambino fino allo sviluppo di una protezione attiva da vaccinazione (a partire dal 3° mese di vita).

Il periodo raccomandato per effettuare la vaccinazione è dalla 27a alla 36a settimana di gestazione, idealmente intorno alla 28a settimana, indipendentemente dal tempo trascorso dalla effettuazione di precedenti vaccini, al fine di consentire alla gestante la produzione di anticorpi sufficienti e il conseguente passaggio transplacentare. Infatti, sebbene la vaccinazione possa essere effettuata in qualsiasi epoca della gravidanza, senza compromettere la sicurezza del vaccino, quanto più ci si avvicina alla data presunta del parto, tanto minore potrebbe essere l'impatto in termini di protezione del neonato.

In considerazione del fatto che gli anticorpi anti-pertosse si riducono progressivamente con il trascorrere del tempo, è raccomandato effettuare la vaccinazione dTap ad ogni gravidanza: questo potrà garantire il passaggio di un alto livello di IgG ad ogni nascituro.

Il vaccino dTap si è dimostrato sicuro sia per la donna in gravidanza, sia per il feto.

6.4 Post-partum

Sono raccomandate le seguenti vaccinazioni.

- **MPR**

Nelle donne in gravidanza senza evidenza di immunità a una delle tre malattie, il vaccino MPR (controindicato durante la gestazione) è raccomandato nell'immediato periodo post-partum, anche prima della dimissione dalla struttura sanitaria.

L'allattamento al seno non è una controindicazione al vaccino MPR: il virus attenuato della rosolia presente nel vaccino è stato isolato nel latte materno, tuttavia si ritiene che la sua presenza non costituisca un rischio per il bambino in quanto il virus attenuato non è attivo se assunto per via orale; non vi sono evidenze che i virus vivi attenuati dei vaccini contro il morbillo e la parotite si trovino nel latte.

- **Varicella**

Nelle donne in gravidanza senza evidenza di immunità alla varicella, il vaccino anti varicella (controindicato in gravidanza) è raccomandato nell'immediato periodo post-partum, anche prima della dimissione dalla struttura sanitaria indipendentemente dalla nascita prima del 1980.

L'allattamento al seno non è una controindicazione al vaccino: studi hanno dimostrato che il virus vaccinico VZV non è trasmesso nel latte materno.

In caso di esantema post-vaccinale è opportuno coprire le lesioni.

- **Pertosse (dTAP)**

La vaccinazione nel puerperio è raccomandata se la donna non è stata vaccinata durante la gravidanza. In tale evenienza, al fine di proteggere il neonato, è raccomandata la vaccinazione di tutti i contatti stretti.

6.5 Migranti

Bambini e adolescenti (0-16 anni)

È raccomandata l'offerta attiva delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate durante il percorso di accoglienza, ed in particolare nell'ambito della presa in carico sanitaria.

Se lo stato vaccinale è sufficientemente documentato, saranno offerte le vaccinazioni previste per il completamento in base all'età, secondo il Calendario Vaccinale Regionale.

Se la documentazione è insufficiente e lo stato vaccinale è dubbio o nel caso di bambini non vaccinati, è raccomandata la somministrazione dei vaccini previsti, in base all'età, dal Calendario Vaccinale Regionale.

Nei bambini di età < 7 anni il vaccino di prima scelta per l'immunizzazione contro Difterite, Tetano, Pertosse, Polio, Epatite B e Hib è l'esavalente in quanto consente di garantire la migliore compliance vaccinale.

Per i soggetti completamente non vaccinati che, al momento della vaccinazione, non hanno ancora compiuto i 7 anni, è possibile iniziare il ciclo primario con l'esavalente in alternativa ai prodotti singoli e proseguire poi la serie con altri prodotti indicati per età ≥ 7 anni.

Qualora risultati probabile che il soggetto con documentazione insufficiente sia stato regolarmente immunizzato contro il tetano, deve essere posta attenzione nel somministrare dosi aggiuntive di tosseide tetanico rispetto a quelle previste, considerato che la frequenza di effetti collaterali è correlata al numero di dosi eseguite. Si raccomanda in questi casi la valutazione dello stato immunitario nei confronti del tetano mediante la ricerca degli anticorpi anti tosseide tetanico.

Non deve essere superata la somministrazione di 6 dosi di tosseide tetanico nei primi 6 anni di vita. In caso di recuperi vaccinali, se già somministrate 3 dosi di anatossina tetanica, si raccomandano i seguenti intervalli tra le somministrazioni: quarta dose dopo 6 mesi dall'ultima dose; quinta dose 6 mesi dopo la quarta dose e sesta dose dopo 12 mesi dalla quinta dose; dose booster dopo 10 anni. Nei soggetti di età ≥ 7 anni è possibile somministrare 3 dosi di Polio-dTap (per richiami) utilizzandolo anche per le prime due dosi al posto di Bivalente dT e monocomponente polio (IPV) normalmente previste.

Adulti

Per i migranti di recente arrivo non vaccinati o con stato vaccinale incerto, si raccomanda l'offerta delle seguenti vaccinazioni:

- Polio;
- Difterite, Tetano, Pertosse;
- Morbillo, Parotite, Rosolia (eccetto donne in gravidanza);
- Varicella, in particolare negli immigrati e rifugiati provenienti da regioni tropicali (eccetto donne in gravidanza);
- Epatite B (in caso di screening negativo).

7. Immunizzazione post-esposizione

7.1 Morbillo, Parotite e Rosolia

In generale, nei soggetti immuni (evidenza laboratoristica di malattia o immunità) o vaccinati con 2 dosi di MPR (1 dose in caso di esposizione alla Rosolia) non è necessario alcun provvedimento.

▪ ***Profilassi post-esposizione con vaccino MPR***

Il vaccino MPR, se somministrato entro 72 ore dall'esposizione iniziale al morbillo, potrebbe fornire una certa protezione o modificare il decorso clinico della malattia. Nelle persone di età ≥ 12 mesi esposte al morbillo, senza controindicazioni alla immunizzazione con vaccini vivi, la somministrazione di MPR è preferibile all'utilizzo delle Immunoglobuline (IG), se viene effettuata entro 72 ore dall'esposizione iniziale. Se l'esposizione non causa infezione, la vaccinazione post-esposizione dovrebbe indurre protezione contro le esposizioni successive. Se l'esposizione provoca un'infezione non vi sono evidenze che la somministrazione di MPR durante la fase pre-sintomatica o prodromica della malattia aumenti il rischio di eventi avversi associati al vaccino. Nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi, il vaccino MPR può essere utilizzato al posto delle immunoglobuline se somministrato entro 72 ore dall'esposizione. Quando il vaccino MPR viene somministrato prima dei 12 mesi di età, è necessario somministrare 2 dosi aggiuntive dopo che il bambino ha compiuto 12 mesi (e almeno 4 settimane dopo la dose precedente) per garantire un'immunità di lunga durata. La vaccinazione post-esposizione con MPR non previene né modifica la gravità clinica della rosolia e della parotite; tuttavia, il vaccino MPR potrebbe essere somministrato a soggetti suscettibili poiché l'esposizione potrebbe non provocare infezione e il vaccino indurrà protezione contro le eventuali esposizioni successive.

▪ ***Profilassi post-esposizione con immunoglobuline (IG)***

Nelle persone non immuni, le IG, se somministrate entro 6 giorni dall'esposizione, possono prevenire o modificare la malattia. Le IG non sono indicate nelle persone che hanno ricevuto 1 dose di vaccino contenente il morbillo in età ≥ 12 mesi, a meno che non siano gravemente immunocompromesse. Non è stato dimostrato che le IG possano prevenire l'infezione da rosolia o parotite dopo l'esposizione e non sono raccomandate per tale scopo. Qualsiasi persona non immune esposta al morbillo che abbia ricevuto IG dovrebbe ricevere successivamente il vaccino MPR che dovrebbe essere somministrato non prima di 6 mesi dopo la somministrazione di IGIM o 8 mesi dopo la somministrazione di IGIV, a condizione che il soggetto abbia un'età ≥ 12 mesi e che il vaccino non sia altrimenti controindicato. La dose raccomandata di IG somministrate per via intramuscolare (IGIM) è 0,5 ml/kg di peso corporeo (dose massima = 15 ml) mentre la dose raccomandata di IG

sommministrate per via endovenosa (IGIV) è 400 mg/kg. Le IG sono raccomandate nei seguenti gruppi di pazienti a rischio di malattia grave e complicanze da morbillo:

- bambini di età inferiore a 12 mesi (in quelli di età compresa tra 6 e 11 mesi, MPR può essere utilizzato al posto delle IG se somministrato entro 72 ore dall'esposizione);
- donne in gravidanza senza evidenza di immunità al morbillo;
- persone gravemente immunocompromesse (dovrebbero ricevere la profilassi con IGIV indipendentemente dallo stato vaccinale perché potrebbero non essere protetti dal vaccino).

Le IG specifiche per la Rosolia e la Parotite non sono ritenute misure efficaci di profilassi dopo l'esposizione.

7.2 Varicella

L'infezione da VZV può verificarsi a seguito del contatto con una persona affetta da varicella o Herpes Zoster. A seconda del tipo di esposizione al VZV può essere necessaria l'immunizzazione post-esposizione. La gestione post-esposizione di neonati e lattanti sani di età inferiore a 12 mesi non è indicata poiché questi sono generalmente protetti dagli anticorpi materni.

- ***Profilassi post-esposizione con vaccino***

La somministrazione del vaccino monovalente contro la varicella rappresenta l'approccio di scelta per la profilassi post-esposizione nei confronti dei contatti suscettibili sani e non in gravidanza. Per un'efficacia ottimale, il vaccino deve essere somministrato il prima possibile, preferibilmente entro 72 ore dall'esposizione. Se somministrato fino a 5 giorni dopo l'esposizione, ha dimostrato un'efficacia di circa il 90% nel prevenire o ridurre la gravità della varicella. Agli individui di età inferiore a 50 anni che hanno ricevuto solo 1 dose di vaccino contenente la varicella dovrebbe essere offerta una seconda dose.

- ***Profilassi post-esposizione con immunoglobuline anti varicella zoster (Varlg)***

È raccomandata nelle persone suscettibili, con esposizione significativa, ad aumentato rischio di varicella grave e con controindicazione alla vaccinazione (es donne in gravidanza, soggetti immunocompromessi, riceventi trapianto di cellule staminali ematopoietiche).

Per ottenere il massimo beneficio, le immunoglobuline (Varlg) devono essere somministrate il prima possibile dopo l'esposizione, idealmente entro 96 ore dalla prima esposizione o dall'esposizione più recente se l'esposizione è stata prolungata.

Se sono trascorse più di 96 ore ma meno di 10 giorni dall'ultima esposizione, le immunoglobuline Varlg possono essere somministrate se indicato ma il loro scopo principale in questo caso è l'attenuazione piuttosto che la prevenzione della malattia.

La tabella 7.1 riassume la profilassi post-esposizione della varicella nei contatti suscettibili.

Tabella 7.1. Gestione post-esposizione della varicella nei contatti suscettibili			
Intervento post-esposizione	Contatto senza evidenza di immunità		
	Persona sana di età \geq 12 mesi, non in gravidanza	Donna in gravidanza	Persona immunocompromessa
Vaccino contro la varicella	SI	NO	NO
Controllo degli anticorpi anti varicella zoster IgG (IgG VZV)	NO	SI	SI
Somministrazione di immunoglobuline (Varlg) se VZV IgG negativi ¹	Non applicabile	SI	SI

¹ Se non è possibile ottenere i risultati sierologici (VZV IgG) entro 96 ore, è necessario somministrare Varlg. In caso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche, somministrare Varlg indipendentemente dal risultato VZV IgG

7.3 Epatite B

Per la profilassi post-esposizione (PEP), il vaccino HepB rappresenta l'intervento più importante, fornendo una protezione del 90% dall'epatite B. Le immunoglobuline (HBIG) possono fornire una protezione aggiuntiva.

La PEP dovrebbe essere offerta ai soggetti suscettibili nelle seguenti circostanze:

- Bambino nato da madre con infezione da HBV acuta o cronica (PEP già discussa nel capitolo riguardante i soggetti a rischio per condizione patologica);
- Esposizione percutanea o delle mucose a sangue o fluidi corporei potenzialmente contenenti virus HB (PEP già discussa nel capitolo riguardante i soggetti a rischio per esposizione professionale);
- Contatti sessuali o familiari di un caso di Epatite B acuta o portatore cronico di HBsAg.

Contatti sessuali e familiari

Tutti i contatti sessuali e familiari suscettibili di un caso di epatite virale acuta da HBV o di un portatore cronico di HBsAg devono essere immunizzati con il vaccino HepB e testati per la risposta anticorpale da 1 a 6 mesi dopo il completamento della serie vaccinale. Ad eccezione dei neonati nati da madri infette da HBV, le immunoglobuline (HBIG) non sono indicate nei contatti familiari di portatori acuti o cronici di HBsAg. Nei contatti sessuali di un caso acuto di epatite B o di un portatore cronico di HBsAg, invece, è raccomandata la somministrazione di una singola dose IM di immunoglobuline HBIG (0,06 ml/kg di peso corporeo) entro 48 ore dall'esposizione. L'efficacia delle immunoglobuline HBIG diminuisce significativamente dopo 48 ore, ma la loro somministrazione è raccomandata fino a 14 giorni dopo l'ultimo contatto sessuale. Le persone con esposizione al sangue della persona infetta (ad esempio, condividendo spazzolini da denti o rasoi) dovrebbero essere gestite come quelle con esposizione percutanea o mucosale.

7.4 Epatite A

La profilassi post-esposizione dovrebbe essere offerta ai familiari e ai contatti stretti di casi accertati o sospetti di epatite A.

- ***Profilassi post-esposizione con vaccino HepA***

Il vaccino HepA è efficace nel prevenire l'infezione nei conviventi e contatti stretti e rappresenta l'intervento da preferire per la profilassi post-esposizione nelle persone sane di età pari o superiore a 6 mesi. Per i contatti suscettibili si raccomanda la somministrazione di una dose di vaccino il prima possibile e, preferibilmente, entro 14 giorni dall'ultima esposizione. Tuttavia, anche se sono trascorsi più di 14 giorni dall'ultima esposizione il vaccino HepA dovrebbe essere comunque raccomandato poiché non esistono dati sul limite di efficacia.

- ***Profilassi post-esposizione con immunoglobuline***

È raccomandata nelle seguenti situazioni:

- bambini di età inferiore a 6 mesi;
- persone con una storia di anafilassi dopo una precedente somministrazione del vaccino HepA e con comprovata ipersensibilità immediata a qualsiasi componente del vaccino;
- persone immunocompromesse;
- persone con malattia epatica cronica;

Questi individui dovrebbero ricevere le Ig in aggiunta al vaccino HepA a causa dell'aumentato rischio di malattia grave e di una risposta non ottimale al vaccino. Per la stessa motivazione, anche negli adulti suscettibili di età pari o superiore a 60 anni, identificati come familiari o contatti stretti di un

caso di epatite A, può essere presa in considerazione la somministrazione di Ig in aggiunta al vaccino.

7.5 Tetano

La profilassi, schematizzata nella tabella 7.2, deve essere somministrata possibilmente entro le 72 ore dal possibile contagio. Per i dettagli si rimanda alla circolare del Ministero della Salute 20024 del 03/07/2018: “Indicazioni in merito alla vaccinazione anti-tetanica”.

Tabella 7.2. Profilassi antitetanica post traumatica		
	Vaccino contenente la componente tetanica¹	Immunoglobuline^{3,4}
Storia vaccinale sconosciuta	Si	Si*
Ciclo vaccinale incompleto (< 3 dosi)	Si (con completamento del ciclo) ²	Si*
3 dosi o più. Ultima dose da più di 10 anni	Si	Si*
3 dosi o più. Ultima dose da più di 5 anni	Si*	No
3 dosi o più. Ultima dose da 5 anni o meno	No	No

**No se la ferita non è profonda ed è “pulita”*

¹ Esavalente, DTaP-polio, DTaP, dTap, dTap-IPV, Td, T, a seconda dell’età e dello stato vaccinale del soggetto nei confronti delle altre malattie prevenibili da vaccinazione

² L’interruzione del ciclo di vaccinazione per il tetano, anche se trascorsi più di 10 anni, non comporta la necessità di ricominciare da capo il ciclo vaccinale o l’aggiunta di dosi ulteriori

³ Le immunoglobuline per la profilassi anti-tetanica devono essere somministrate per via intramuscolare al dosaggio di 250 UI, indipendentemente dall’età o dal peso.

⁴ Per i pazienti con condizioni di grave immunocompromissione, in presenza di ferita a rischio di tetano, si raccomanda la somministrazione di immunoglobuline, indipendentemente dall’anamnesi vaccinale nei confronti del tetano.

7.6 Rabbia

La Profilassi Post-Esposizione (PEP) della Rabbia è discussa nel capitolo relativo alla immunizzazione dei viaggiatori internazionali.

7.7 Malattia Meningococcica

Si raccomanda la vaccinazione dei contatti stretti (ad “alto rischio”) subito dopo il completamento della chemioprofilassi, utilizzando il vaccino che include il sierogruppo che ha causato la malattia nel caso indice. In assenza di tipizzazione è raccomandato vaccinare contro il Meningococco A, C, Y,

W135, e B. Nel caso di focolai da qualsiasi sierogruppo in comunità ristrette, la vaccinazione deve essere estesa a tutti i membri della collettività frequentata dai casi identificati. In caso di malattia invasiva da meningococco B, la vaccinazione anti-meningococcica B dei conviventi e dei contatti stretti del caso è da ritenersi irrinunciabile solo in presenza di un focolaio familiare o di un focolaio in una comunità ristretta. Negli altri casi l'opportunità della vaccinazione dei contatti stretti con Men B dovrà essere valutata caso per caso, per esempio tenendo conto dell'esistenza di condizioni di rischio nei contatti stretti quali patologie preesistenti. La vaccinazione è inoltre raccomandata per il caso confermato di malattia invasiva al momento della dimissione ospedaliera, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale. Deve essere utilizzato il vaccino che include il sierogruppo identificato. La vaccinazione anti-meningococcica B del caso alla dimissione ospedaliera è indicata solo nel soggetto non vaccinato in precedenza o che non abbia completato il ciclo vaccinale. La vaccinazione dei contatti stretti e del caso ha lo scopo di bloccare la circolazione del meningococco nella comunità, con un effetto ovviamente a lungo termine.

7.8 Malattia invasiva da Hib

Si raccomanda la vaccinazione Hib dei conviventi a rischio (bambini <10 anni, soggetti immunodepressi o asplenici) e del caso di malattia invasiva da Hib al momento della dimissione ospedaliera, indipendentemente dal suo precedente stato vaccinale.

8. Immunizzazione dei viaggiatori internazionali

Premessa

Le vaccinazioni rappresentano un efficace metodo preventivo nei confronti di diverse malattie che si possono contrarre durante i viaggi. Anche altre misure protettive, come le misure igienico-sanitarie, le precauzioni alimentari, la prevenzione dei morsi di insetti o animali e la prevenzione degli infortuni, sono essenziali per la protezione della salute durante il viaggio e sono complementari all'immunizzazione.

Quando si è in procinto di partire è bene controllare innanzitutto di essere in regola con le vaccinazioni di routine previste dal calendario regionale e nazionale in base all'età e alle condizioni di rischio e con la vaccinazione anti Covid-19 colmando le lacune nella copertura vaccinale del ciclo primario e dei booster raccomandati in accordo alle circolari ministeriali vigenti. Il viaggio rappresenta una buona opportunità per rivedere e aggiornare lo stato immunitario di bambini, adolescenti e adulti eseguendo o completando le vaccinazioni di routine.

A seconda della metà del viaggio, può essere poi raccomandata l'effettuazione di vaccini contro patologie specifiche viaggio-correlate. Ogni protocollo vaccinale deve essere personalizzato e ritagliato sulla base dei seguenti fattori:

- Età, condizioni di salute e storia immunitaria individuale del singolo viaggiatore;
- Caratteristiche del viaggio:
 - Itinerario: paesi e regioni specifiche, incluso l'ordine se >1; aree rurali o urbane;
 - Tempistica: durata del viaggio, stagione di viaggio, quantità di tempo disponibile prima della partenza;
 - Motivo del viaggio: turismo, attività commerciale, *Visiting Friends and Relatives* (VFR), volontariato-missione, ricerca, avventura, pellegrinaggio, adozione, assistenza sanitaria;
 - Stile di viaggio: viaggio indipendente o pacchetto turistico, propensione al mangiare "avventuroso", modalità di trasporto, alloggi (hotel turistici o di lusso, pensioni, ostelli o hotel economici, dormitori, case locali, famiglie ospitanti o tende);
 - Attività speciali: in caso di catastrofe, assistenza medica, interazioni previste con gli animali, incontri sessuali.

L'età costituisce un limite per la somministrazione di determinate vaccinazioni sia per motivi di sicurezza che per motivi di immunogenicità ed efficacia. Il declino dell'immunità cellulo-mediata e umorale condiziona la risposta all'immunizzazione, determinando risposte immunitarie potenzialmente diminuite, ritardate e meno durature e una maggiore suscettibilità alle reazioni avverse ad alcuni vaccini, in particolare quello contro la febbre gialla. Gli anziani possono anche essere più vulnerabili alle malattie e alle complicazioni di alcune malattie prevenibili con vaccino, come l'epatite A, la febbre tifoide e la febbre gialla, la TBE. Alcune malattie infettive legate ai viaggi,

come l'epatite A, la febbre tifoide, la malattia meningococcica e la rabbia, hanno maggiori probabilità di verificarsi nei bambini rispetto agli adulti.

Alcune malattie possono incrementare i rischi correlati al viaggio internazionale. Ad esempio un soggetto con asplenia anatomico o funzionale presenta un elevato rischio di contrarre infezioni invasive da batteri capsulati oltre che di sviluppare forme severe di malaria. La presenza di un'immunodeficienza congenita o acquisita o un trattamento immunosoppressivo possono controindicare la somministrazione di vaccini vivi attenuati ed alterare la risposta alle altre immunizzazioni.

Nell'ambito della medesima area geografica il rischio di contrarre una determinata malattia infettiva può variare notevolmente in relazione all'itinerario poiché la presenza di un dato agente infettivo può essere non uniforme sul territorio.

La durata del viaggio rappresenta una variabile di estrema importanza dal momento che il rischio di contrarre un'infezione è cumulativo aumentando in misura direttamente proporzionale al tempo trascorso nell'area endemica.

La sistemazione presso famiglie locali o in strutture precarie si associa ad un aumentato rischio di infezioni a trasmissione vettoriale o fecale-orale. Le malattie trasmesse da vettori sono più comuni in ambienti privi di aria condizionata e in strutture con soluzioni di continuo che permettono l'ingresso di artropodi. Le patologie a trasmissione oro-fecale sono legate alla scarsa igiene degli alimenti consumati conseguente alla fecalizzazione ambientale a sua volta secondaria all'incongruo smaltimento dei liquami.

L'entità del rischio viaggio-correlato può variare considerevolmente a seconda che si tratti di turismo, trasferimento per motivi lavorativi o visita a parenti e amici. Quest'ultima modalità di viaggio (VFR) è tipica degli immigrati che ritornano nei luoghi di origine ed è caratterizzata, specialmente nei bambini, da un aumentato rischio di patologie infettive principalmente a trasmissione vettoriale e oro fecale essenzialmente in relazione a 4 fattori:

- la durata del soggiorno generalmente lunga (≥ 30 giorni);
- la sottovalutazione del rischio: i genitori di un bambino nato e cresciuto in occidente possono sottovalutare i rischi legati al soggiorno in madrepatria con conseguente mancata o inadeguata applicazione delle misure preventive anti vettoriali e delle precauzioni alimentari;
- il sovraffollamento e lo stretto contatto con la popolazione locale che può agevolare la diffusione di determinati patogeni;
- la situazione non ottimale riguardo alle condizioni igieniche delle abitazioni e dell'ambiente.

A seguito della vaccinazione contro una determinata malattia, la risposta immunitaria del soggetto vaccinato varia in relazione al tipo di vaccino, al numero di dosi richieste e alla eventuale precedente immunizzazione dell'individuo stesso per cui, di norma, si raccomanda di rivolgersi ad un centro di

medicina dei viaggi idealmente almeno 6-8 settimane prima della partenza al fine di sottoporsi alle vaccinazioni raccomandate per il viaggio o richieste obbligatoriamente dal Paese visitato.

La somministrazione concomitante di vaccini può essere fondamentale nella profilassi vaccinale dei viaggiatori internazionali. È fondamentale informare e rassicurare le persone che la co-somministrazione della maggior parte dei vaccini nella stessa seduta vaccinale non determina una riduzione delle risposte anticorpali o un aumento del rischio di reazione avversa.

Le vaccinazioni legate ai viaggi sono generalmente classificate nel modo seguente:

- Vaccinazioni di routine;
- Vaccinazioni richieste dagli stati e obbligatorie per l'ingresso (febbre gialla, malattia meningococcica ACWY);
- Vaccinazioni raccomandate sulla base del rischio di contrarre l'infezione durante il viaggio (Epatite A, Febbre tifoide, Febbre gialla, Malattia meningococcica ACYW, Encefalite giapponese, Rabbia, Colera, Encefalite da zecche, Dengue);
- Vaccinazioni richieste per la frequenza scolastica/universitaria in alcuni stati esteri (es. Epatite A e vaccinazione antimeningococcica).

Informazioni specifiche per paese sono disponibili sul sito web Travelers' Health del CDC <https://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list>.

8.1 Vaccinazioni di routine

I viaggiatori non immunizzati o immunizzati in modo incompleto dovrebbero ricevere vaccinazioni di routine adeguate all'età e ai fattori di rischio individuali.

Sono di seguito riassunte le raccomandazioni per la modifica del programma vaccinale di routine in relazione al viaggio.

Programma accelerato di vaccinazione primaria nei bambini nel primo anno di vita

Nel bambino viaggiatore è talvolta necessario, se la partenza è vicina, modificare il calendario standard anticipando le dosi vaccinali al fine di garantire un certo livello di protezione prima della partenza. Nei lattanti in procinto di viaggiare, il ciclo vaccinale primario contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, *Haemophilus influenzae* di tipo b, epatite B (esavalente: DTaP-HB-IPV-Hib) e pneumococco (PCV) può essere iniziato a 6 settimane di età in concomitanza con la vaccinazione contro il rotavirus. L'intervallo minimo per quanto riguarda le dosi di esavalente e PCV non deve essere inferiore a 4 settimane. In alcuni casi, per i vaccini esavalente e PCV, si può optare per una

schedula 3 + 1 simile a quella in uso nei Paesi anglosassoni che prevede 3 dosi ravvicinate durante i primi 6 mesi e un richiamo nel secondo anno di vita, al fine di conferire in tempi brevi una protezione elevata. La prima dose di vaccino contro morbillo-parotite-rosolia (MPR) dovrebbe essere somministrata prima del solito nei bambini che viaggiano in particolare in parti del mondo dove il morbillo rimane una malattia comune. Nei bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi si raccomanda 1 dose di vaccino MPR prima della partenza: poiché la risposta immunitaria è sub-ottimale al di sotto dei 12 mesi, questi bambini dovranno poi essere rivaccinati con 2 dosi di MPR o MPRV dopo il compimento dell'anno di vita per garantire un'immunità duratura.

Epatite B

Il viaggio rappresenta una buona opportunità per offrire la vaccinazione contro l'epatite B a bambini e adulti che non sono stati vaccinati in precedenza. La vaccinazione è raccomandata a tutte le persone non vaccinate che viaggiano in aree con prevalenza da intermedia ad alta di infezione cronica da HBV (prevalenza HBsAg $\geq 2\%$: Estremo Oriente, Medio Oriente, Africa, Sud America, Europa orientale e Asia centrale) e in tutti i viaggiatori internazionali, indipendentemente dalla destinazione, che potrebbero essere esposti a sangue o altri fluidi corporei, avere rapporti sessuali con la popolazione locale, essere sottoposti a procedure mediche o che intendono farsi tatuaggi e/o piercing. Poiché una certa protezione è fornita da 1 o 2 dosi, la serie vaccinale dovrebbe essere iniziata anche se non può essere completata prima della partenza. La protezione ottimale, tuttavia, non viene conferita fino a quando la serie non è stata completata e il viaggiatore dovrebbe essere avvisato di completare il ciclo. Un programma di vaccinazione accelerato può essere utilizzato per le persone che viaggiano con breve preavviso. Il programma accelerato con il vaccino combinato contro l'epatite A e l'epatite B prevede dosi di vaccino somministrate ai giorni 0, 7, e 21 più un richiamo a 12 mesi per promuovere l'immunità a lungo termine.

Morbillo, Parotite e Rosolia

Le infezioni sono comuni nei paesi e nelle comunità che non immunizzano regolarmente i bambini. Il morbillo rimane una malattia comune in molte parti del mondo, tra cui Medio Oriente, Asia e Africa e alcune parti d'Europa. Negli ultimi anni molti paesi hanno sperimentato epidemie; questi includono anche diverse destinazioni comuni come Thailandia, Vietnam, Giappone, Filippine ecc. Nell'Africa sub-sahariana i casi globali di morbillo erano diminuiti nei 2 decenni precedenti l'emergenza della pandemia di COVID-19. La pandemia, interrompendo i programmi di immunizzazione di routine, ha determinato un aumento del numero di casi di morbillo del 400%. Quasi il 90% dei casi di morbillo importati sono considerati prevenibili mediante vaccinazione nel senso che ai viaggiatori non era stata offerta la vaccinazione raccomandata in base all'età e al viaggio. Studi osservazionali condotti

in cliniche di medicina dei viaggi statunitensi hanno documentato che il 59% dei bambini e il 53% dei adulti idonei alla vaccinazione MPR al momento del *counselling* pre-viaggio non erano stati immunizzati al momento della visita, evidenziando una mancata occasione per ridurre la probabilità di introduzione del morbillo e la successiva diffusione.

I viaggiatori internazionali, compresi quelli diretti verso paesi ad alto reddito, che non hanno evidenza di immunità al morbillo e senza controindicazioni alla immunizzazione con vaccini virali vivi, dovrebbero ricevere MPR o MPRV prima della partenza secondo il seguente programma.

- *Bambini di età ≥ 12 mesi:* 2 dosi di MPR o MPRV separate da ≥ 28 giorni (l'intervallo minimo raccomandato tra le 2 dosi di MPRV è almeno 3 mesi ma se la seconda dose viene somministrata almeno 4 settimane dopo la prima, può essere accettata come valida).
- *Adulti nati a partire dal 1975:* 2 dosi di MPR separate da ≥ 28 giorni.

Varicella

È importante che le persone che viaggiano o vivono all'estero siano immuni alla varicella. Nei climi temperati, l'infezione primaria da VZV si verifica più comunemente durante l'infanzia: almeno il 90% degli adulti è sieropositivo per VZV IgG a conferma di una precedente infezione. Nei climi tropicali e subtropicali, invece, l'età media dell'infezione primaria da VZV può essere ritardata. Di conseguenza, una percentuale significativa di adulti in queste regioni rimane sieronegativa per VZV IgG e suscettibile all'infezione primaria.

Nei soggetti senza evidenza di immunità alla varicella, è raccomandata, in assenza di controindicazioni, l'immunizzazione con due dosi di vaccino separate da ≥ 28 giorni.

Poliomielite

La poliomielite rimane endemica in due paesi: Afghanistan e Pakistan. Fino a quando la trasmissione del poliovirus non verrà interrotta in questi paesi, tutte le aree geografiche rimarranno a rischio di importazione di polio, in particolare quelle vulnerabili con servizi sanitari e di immunizzazione deboli e con collegamenti con i paesi endemici. Dei tre sierotipi di poliovirus selvaggio (WPV) il tipo 2 è stato dichiarato eradicato nel settembre 2015, con l'ultimo rilevamento in India nel 1999. Il poliovirus selvaggio di tipo 3 è stato rilevato l'ultima volta nel novembre 2012 ed è stato dichiarato eradicato nell'ottobre 2019. Rimane solo il poliovirus selvaggio di tipo 1 (WPV1) che è endemico solo in Afghanistan (6 casi nel 2023) e Pakistan (6 casi nel 2023). Tuttavia numerosi paesi in Asia e Africa sono attualmente interessati dalla circolazione di poliovirus derivati da vaccino (VDPV: *Vaccine-derived Poliovirus*) che possono anche causare malattie umane e stanno minacciando il programma globale di eradicazione della poliomielite. I poliovirus di derivazione vaccinale (VDPVs) sono ceppi ben documentati di poliovirus mutati del vaccino orale vivo attenuato

OPV, che possono emergere in alcune popolazioni che non sono state adeguatamente vaccinate. Infatti nella maggior parte dei paesi a reddito medio e basso dove si continua a usare OPV per le attività globali di eradicazione della polio, i virus vaccinali eliminati dal tratto gastroenterico dei vaccinati, possono, in casi rari, revertire alla neurovirulenza e causare paralisi nelle persone non vaccinate ancora suscettibili. Se il virus-vaccino riesce a circolare ininterrottamente per un periodo di tempo prolungato, può mutare e, nel corso di 12-18 mesi, riacquistare la neurovirulenza. Le mutazioni si accumulano con il passaggio del virus di derivazione vaccinale da persona a persona. Più bassa è l'immunità della popolazione, più a lungo questo virus sopravvive e più mutazioni genetiche subisce.

Tutti i viaggiatori diretti in aree colpite da poliovirus (WPV1 e VDPVs) dovrebbero essere vaccinati con una schedula completa. Una dose singola di IPV è raccomandata per gli adulti che hanno ricevuto un ciclo completo di vaccinazione in età infantile. Per i soggetti non vaccinati, con vaccinazione incompleta o con stato vaccinale non noto, è raccomandata una schedula completa di 3 dosi: 2 dosi somministrate ad un intervallo di 4-8 settimane e una terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. Se non è possibile somministrare 3 dosi entro gli intervalli raccomandati prima della partenza le alternative sono mostrate nella tabella 8.1.

Tabella 8.1. Regimi alternativi di vaccinazione antipolio per adulti

TEMPO PRIMA DEL VIAGGIO	NUMERO DI DOSI ¹	INTERVALLO TRA LE DOSI
< 4 settimane	1	Non applicabile
4-8 settimane	2	4 settimane
> 8 settimane	3	4 settimane

¹ Se vengono somministrate < 3 dosi, le dosi rimanenti necessarie per completare una serie di 3 dosi devono essere somministrate quando possibile, agli intervalli raccomandati sopra, se rimane il rischio di esposizione al poliovirus.

Il 5 maggio 2014 il Direttore Generale dell'OMS ha dichiarato la diffusione internazionale del poliovirus un'Emergenza Sanitaria Pubblica di Interesse Internazionale. Ai sensi del Regolamento Sanitario Internazionale (IHR) del 2005 sono state emesse raccomandazioni temporanee per ridurre la diffusione internazionale del poliovirus e richiesta una rivalutazione della situazione da parte del Comitato di emergenza ogni tre mesi.

Fare riferimento alla *WHO Global Polio Eradication Initiative* (<https://polioeradication.org/>) e al sito web del *CDC Travellers' Health* (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices>) per avere informazioni aggiornate sui Paesi interessati e sulle eventuali raccomandazioni temporanee (<https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/public-health-emergency-status/>) relative al vaccino antipolio per i viaggiatori che soggiornano per più di 4 settimane in paesi a rischio di diffusione del poliovirus.

Le raccomandazioni ministeriali per i viaggiatori internazionali che dovessero recarsi in Paesi affetti (o che dovessero diventare tali per il cambiamento del profilo epidemiologico) e rimanervi per lungo tempo (cioè > 4 settimane) sono le seguenti:

- portare un valido certificato di vaccinazione contro la poliomielite, redatto sul modello di certificato internazionale allegato al Regolamento Sanitario Internazionale (IHR) del 2005;
- effettuare una dose di vaccino inattivato (IPV), tra 4 settimane e 12 mesi prima del viaggio internazionale;
- garantire che coloro che intraprendono viaggi urgenti (cioè entro 4 settimane), che non hanno ricevuto una dose di IPV nelle precedenti 4 settimane (fino a 12 mesi), ricevano una dose di vaccino antipolio, almeno al momento della partenza, in quanto fornirà ugualmente dei benefici, in particolare per i viaggiatori frequenti.

I viaggiatori in questione dovrebbero inoltre essere informati circa la possibilità che, in assenza di documentazione (certificato di vaccinazione antipolio su modello internazionale) potrebbero essere sottoposti, in accordo con le raccomandazioni temporanee dell'OMS, a vaccinazione antipolio al momento della partenza dal Paese affetto.

Papillomavirus umano (HPV)

L'attività sessuale durante il viaggio potrebbe portare all'infezione da HPV e ad altre infezioni a trasmissione sessuale. La consulenza pre-viaggio dovrebbe rappresentare un'opportunità per offrire la vaccinazione HPV secondo le raccomandazioni per età e per rischio da condizioni patologiche o da determinati comportamenti o condizioni (MSM).

Difterite Tetano Pertosse negli Adulti

Indipendentemente dalla destinazione e dal periodo di permanenza, tutti i viaggiatori devono essere vaccinati nei confronti di difterite, tetano e pertosse. Gli adulti con anamnesi incerta per un ciclo primario completo di vaccinazione con anatossina difterica e tetanica dovrebbero iniziare o completare la serie di vaccinazione primaria. In soggetti mai vaccinati o in assenza di opportuna certificazione vaccinale si raccomanda il vaccino dTap per la prima dose e dT per la seconda e terza dose. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di 6-8 settimane (almeno 4 settimane) l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda. I successivi richiami devono essere eseguiti ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) con vaccino dTap.

L'immunità alla pertosse conferita dalla vaccinazione infantile o dalla malattia naturale diminuisce col tempo; pertanto, gli adolescenti e gli adulti che non hanno ricevuto una vaccinazione di richiamo Tdap possono contrarre l'infezione o reinfettarsi. dTap è raccomandato nei viaggiatori che non

hanno precedentemente ricevuto una dose in età adulta, indipendentemente dall'intervallo dall'ultima dose di tossoide tetanico e difterico.

La difterite è endemica in molte regioni del mondo: Haiti e la Repubblica Dominicana nelle Americhe, Asia e Pacifico meridionale, Europa orientale e Medio Oriente. Dal 2016, epidemie di difterite respiratoria si sono verificate in Bangladesh, Birmania (Myanmar), Haiti, Indonesia, Sud Africa, Ucraina, Venezuela, Vietnam e Yemen. Attualmente sono in corso epidemie in Niger, Nigeria e in diversi distretti della Guinea. Tutti i viaggiatori di età pari o superiore a 2 mesi che viaggiano in aree epidemiche dovrebbero ricevere una dose adeguata all'età di vaccino contenente tossoide difterico se non sono completamente vaccinati e se non hanno ricevuto una dose di richiamo entro 5 anni prima della partenza.

Influenza

L'influenza è un problema significativo per i viaggiatori che dovrebbe essere affrontato di routine nella consulenza pre-viaggio in quanto è la più comune infezione prevenibile con vaccino nei viaggiatori internazionali. Nelle regioni a clima temperato degli emisferi settentrionale e meridionale, l'attività dell'influenza è stagionale e si verifica approssimativamente tra ottobre e maggio nell'emisfero settentrionale e tra aprile e settembre nell'emisfero meridionale. Ai tropici, invece, l'influenza può verificarsi durante tutto l'anno. I viaggiatori possono essere esposti all'influenza quando si recano in un'area in cui circolano i virus o quando viaggiano in grandi gruppi turistici (p. es., su navi da crociera) che includono persone provenienti da aree del mondo in cui circolano virus influenzali.

I viaggiatori che desiderano ridurre il rischio di influenza dovrebbero prendere in considerazione la vaccinazione antinfluenzale, preferibilmente almeno 2 settimane prima della partenza. In particolare, le persone che non sono state vaccinate con il vaccino antinfluenzale durante l'autunno o l'inverno dovrebbero considerare di ricevere la vaccinazione antinfluenzale prima della partenza qualora intendano viaggiare ai tropici o nell'emisfero australe (la stagione influenzale è aprile-settembre), o con gruppi turistici organizzati o su navi da crociera verso qualsiasi località.

Pneumococco ed Herpes Zoster negli adulti

La relazione causale con il viaggio è difficile da stabilire. La consulenza pre-viaggio dovrebbe rappresentare un'opportunità per offrire la vaccinazione alle persone con raccomandazione per età o per condizione patologica di rischio.

8.2 Vaccinazioni richieste dagli stati e obbligatorie per l'ingresso o raccomandate sulla base del rischio di contrarre l'infezione durante il viaggio

Febbre gialla (YF)

Infezione e malattia

Il virus della febbre gialla (YFV: Yellow fever virus) è un flavivirus trasmesso all'uomo dalla puntura di una zanzara infetta, principalmente Aedes o Haemagogus spp. Le persone infette possono poi a loro volta infettare altre zanzare che, dopo circa una decina di giorni dal contatto con l'uomo, diventano a loro volta contagiose e rimangono tali per tutta la durata della loro vita. La gravità è variabile. La maggior parte delle infezioni è asintomatica o causa una malattia simil-influenzale aspecifica e autolimitante. Per i soggetti che sviluppano malattia sintomatica, il periodo di incubazione è in genere di 3-6 giorni. La maggior parte dei pazienti migliora dopo la presentazione iniziale. Circa il 12% delle persone infette, dopo una breve remissione fino a 24 ore, progredisce verso una forma più grave di malattia, caratterizzata da ittero, insufficienza renale, trombocitopenia, sintomi emorragici e infine shock e insufficienza d'organo multisistemica. La letalità nei casi gravi è del 30%–60%. Non è disponibile alcuna terapia antivirale specifica e il trattamento è sintomatico e di supporto.

Epidemiologia

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che ogni anno si verifichino circa 200.000 casi di YF, con un massimo di 30.000 decessi.

I primati non umani e gli esseri umani sono i principali serbatoi del virus che può diffondersi secondo tre diversi cicli:

- Ciclo silvestre: tipico delle foreste pluviali tropicali. Le scimmie rappresentano il serbatoio del virus. Le zanzare, pungendo le scimmie, diventano a loro volta contagiose e possono infettare gli esseri umani che svolgono attività lavorative e ricreative nella giungla.
- Ciclo intermedio: caratteristico delle savane umide o semi-umide dell'Africa, si verifica nei villaggi rurali più piccoli, dove gli esseri umani e le scimmie vivono in stretta vicinanza e le zanzare semidomestiche (Aedes spp.) infettano sia gli esseri umani che i primati.
- Ciclo urbano: il virus viene portato dai soggetti infettati in zone ad alta densità di popolazione non immunizzata. È in queste aree che, in presenza di zanzare Aedes (principalmente Ae. Aegypti), la malattia si diffonde.

Gli esseri umani infettati dal virus YF presentano i più elevati livelli di viremia poco prima della comparsa della febbre e nei primi 3-5 giorni di malattia, durante i quali possono trasmettere il virus alle zanzare.

La maggior parte dei casi di YF negli esseri umani è dovuta a cicli di trasmissione silvestre o intermedi. La YF urbana si verifica periodicamente in Africa e sporadicamente nelle Americhe. Nelle aree dell'Africa con circolazione persistente del virus YF, l'immunità naturale si accumula con l'età; di conseguenza i neonati e bambini sono quelli maggiormente a rischio di malattia. In Sud America la YF si verifica più frequentemente nei giovani non immunizzati esposti alle zanzare attraverso il loro lavoro nelle aree boschive.

Rischio per i viaggiatori

Il rischio di un viaggiatore di contrarre YF è determinato da vari fattori, tra cui lo stato di immunizzazione, il luogo del viaggio, la stagione, la durata dell'esposizione, le attività lavorative e ricreative durante il viaggio, l'uso di misure di protezione personale contro le punture di zanzara e il tasso locale di trasmissione del virus al momento del viaggio.

La trasmissione del virus in Africa occidentale rurale è stagionale, con un rischio elevato durante la fine della stagione delle piogge e l'inizio della stagione secca (solitamente luglio-ottobre). Tuttavia, *Ae. aegypti* può trasmettere episodicamente il virus YF, anche durante la stagione secca, sia nelle aree rurali che in quelle urbane densamente popolate. Il rischio di infezione in Sud America è più alto durante la stagione delle piogge (gennaio-maggio, con un picco di incidenza in febbraio e marzo), principalmente nelle aree forestali piuttosto che nelle aree urbane. In Africa, la maggior parte delle epidemie è stata segnalata nell'Africa occidentale, dove la trasmissione della YF avviene sia in aree rurali che in quelle urbane densamente popolate.

Nelle aree endemiche, il rischio di contrarre la YF per la maggior parte dei viaggiatori è generalmente basso in particolare per quelli che soggiornano nelle principali aree urbane altamente sviluppate. Un rischio maggiore esiste per i viaggiatori che non sono vaccinati, visitano aree rurali o forestali, soggiornano per periodi di tempo prolungati o partecipano ad attività all'aperto. A partire dal 2016, il numero di casi di YF associati ai viaggi è aumentato notevolmente, principalmente a causa dei focolai in Angola e Brasile. Per un soggiorno di 2 settimane, il rischio stimato di malattia e morte per YF in un viaggiatore non vaccinato che visita un'area endemica è riportato nella tabella 8.2.

Tabella 8.2. Rischio stimato di malattia e morte per infezione da YFV in viaggiatori non immunizzati che soggiornano 2 settimane in aree endemiche

RISCHIO	AREA ENDEMICA	
	Africa occidentale	Sud America
Rischio di malattia	50 su 100.000	5 su 100.000
Rischio di morte	10 su 100.000	1 su 100.000

Queste stime si basano sul rischio per le popolazioni residenti e potrebbero, pertanto, non riflettere accuratamente il rischio per i viaggiatori che hanno un profilo immunitario diverso, seguono le precauzioni contro le punture di zanzara e hanno una minore esposizione all'aperto. Il rischio di infezione di un viaggiatore è probabilmente maggiore quando si verificano epidemie nel luogo di destinazione come dimostrato dai focolai in Angola e Brasile.

Il vaccino

La YF è prevenibile con un vaccino relativamente sicuro ed efficace. Tutti i vaccini YF attualmente prodotti sono vaccini virali vivi attenuati.

Il vaccino disponibile in Italia è costituito da Virus della febbre gialla, ceppo 17 D-204 (vivo, attenuato) non meno di 1000 UI, coltivato in specifici embrioni di gallina. È indicato nei soggetti immunocompetenti di età pari o superiore a 9 mesi che viaggiano in paesi a rischio di trasmissione di YF. Si somministra in unica dose da 0,5 ml per via sottocutanea.

Oltre l'80% delle persone immunizzate con il vaccino YF sviluppa anticorpi neutralizzanti 10 giorni dopo la vaccinazione e oltre il 99% entro 28 giorni dopo la vaccinazione. Negli individui immunocompetenti, una singola dose di vaccino contro la febbre gialla probabilmente conferisce un'immunità per tutta la vita.

Il vaccino YF è generalmente ben tollerato. Lievi eventi sistematici sono segnalati nel 10%-30% dei vaccinati e iniziano entro pochi giorni dopo la vaccinazione e fino a 5-10 giorni. Il tasso di eventi avversi gravi riportati a seguito della vaccinazione YF è pari a 3,8 per 100.000 ma sale a 7,7 per 100.000 nelle persone di età ≥ 60 anni. Le reazioni avverse gravi al vaccino contro la febbre gialla sono riassunte nella tabella 8.3.

Il vaccino YF può essere somministrato contemporaneamente o in qualsiasi momento, prima o dopo, l'immunizzazione con altri vaccini NON vivi. Il vaccino anti-febbre gialla può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini virali vivi o con un intervallo di almeno 4 settimane. La somministrazione non contemporanea e con intervalli inferiori a 4 settimane di vaccini a virus vivi può infatti indurre una risposta sub-ottimale del vaccino somministrato troppo presto. Uno studio sulla somministrazione simultanea di vaccino anti-febbre gialla e MPR in bambini ha evidenziato una diminuzione della risposta immunitaria contro febbre gialla, parotite e rosolia: gli autori indicano, se possibile, di non somministrare febbre gialla e MPR lo stesso giorno ma separatamente a 4 settimane di distanza. Di maggiore importanza, tuttavia, è garantire che i viaggiatori siano vaccinati adeguatamente prima del viaggio; la co-somministrazione di vaccini YF e MPR è quindi accettabile. Uno studio clinico su circa 300 soggetti adulti che hanno ricevuto il vaccino contro la febbre gialla in concomitanza con il vaccino attenuato contro la Dengue, non ha dimostrato differenze sul tasso di

sieroprotezione contro la febbre gialla, ma una riduzione della risposte anticorpale alla dengue; tuttavia non è nota la rilevanza clinica di questo risultato.

Tabella 8.3. Reazioni avverse gravi al vaccino YF

Ipersensibilità	<ul style="list-style-type: none"> Reazioni di ipersensibilità immediata, caratterizzate da eruzioni cutanee, orticaria o broncospasmo sono rare. L'anafilassi dopo vaccinazione si verifica in 1,3 casi su 100.000 dosi somministrate.
Malattia neurotropica associata al vaccino YEL-AND (Yellow fever vaccine-associated neurologic disease)	<ul style="list-style-type: none"> Insieme di sindromi cliniche, tra cui meningoencefalite, sindrome di Guillain-Barré, encefalomielite acuta disseminata. Storicamente osservata principalmente nei bambini (in particolare encefalite) ma che può interessare soggetti di tutte le età. Quasi tutti i casi si verificano in soggetti vaccinati per la prima volta. Può insorgere 2-56 giorni dopo la vaccinazione. Raramente risulta fatale. L'incidenza negli USA è pari a 0,8 casi per 100.000 dosi somministrate. Un tasso più elevato è stato riscontrato nelle persone di età ≥ 60 anni, con una incidenza pari a 2,2 per 100.000 dosi.
Malattia viscerotropica associata al vaccino YEL-AVD (Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease)	<ul style="list-style-type: none"> Grave malattia simile a quella da virus selvaggio, caratterizzata dalla moltiplicazione del virus vaccinico in più organi che spesso porta ad insufficienza multiorgano e morte. Dal 2001 sono stati segnalati in tutto il mondo più di 100 casi confermati e sospetti. È stata riscontrata solo dopo la prima dose di vaccino. Il tempo mediano dalla vaccinazione all'insorgenza dei sintomi è di 4 giorni con un range: 1-18 giorni. La letalità è circa 48%. L'incidenza negli USA è pari a 0,3 casi per 100.000 dosi somministrate; un tasso più elevato è riscontrato nei soggetti di età ≥ 60 anni (1,2 per 100.000 dosi) ed è ancora più alto (2,3-3,2 per 100.000) negli individui di età ≥ 70 anni. Approfondite indagini sui casi suggeriscono che YEL-AVD è collegata a vari fattori dell'ospite tra cui l'età avanzata e la malattia del timo (timoma, miastenia grave) e non è associata a un cambiamento nella virulenza del virus vaccinale.

Non sono disponibili dati sulla risposta immunitaria al vaccino influenzale vivo attenuato per via nasale somministrato contemporaneamente al vaccino YF. Il vaccino antitifico orale Ty21a può essere somministrato simultaneamente o a qualsiasi intervallo prima o dopo il vaccino YF. Non sono disponibili dati sulla risposta immunitaria al vaccino vivo attenuato orale del colera somministrato contemporaneamente al vaccino YF.

Non sono disponibili dati riguardanti un possibile aumento della comparsa di eventi avversi o una diminuzione dell'efficacia del vaccino in persone con condizioni mediche croniche che possono influenzare la risposta immunitaria (diabete mellito; epatopatie, inclusa l'infezione da HCV, o malattie renali). Dati limitati suggeriscono che la malattia autoimmune, da sola o in combinazione con altri

fattori di rischio, inclusi i farmaci immunosoppressori, potrebbe aumentare il rischio di YEL-AVD. Pertanto, è necessario prestare attenzione se si considera la vaccinazione di tali pazienti.

Le controindicazioni e le precauzioni alla vaccinazione contro la febbre gialla sono riportate rispettivamente nella tabella 8.4 e 8.5.

Tabella 8.4. Controindicazioni alla somministrazione del vaccino contro la febbre gialla

<i>Ipersensibilità ai componenti del vaccino</i>	Il vaccino è controindicato nei soggetti con: <ul style="list-style-type: none"> - storia di reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose; - storia di reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino comprese uova, prodotti a base di uova, proteine di pollo o gelatina. In casi selezionati, se la vaccinazione appare necessaria, può essere richiesta consulenza allergologica; l'eventuale vaccinazione va somministrata in ambiente protetto previa esecuzione di test allergologici.
<i>Età <6 mesi</i>	Controindicazione introdotta alla fine del 1960 in risposta ad un alto tasso di malattia neurotropica (YEL-AND) documentato nei bambini piccoli vaccinati (50-400 per 100.000). Il meccanismo dell'aumentata neurovirulenza nei neonati non è noto, ma potrebbe essere dovuto all'immaturità della barriera emato-encefalica, a una viremia più elevata o più prolungata o all'immaturità del sistema immunitario. I viaggi nei paesi endemici per la YF per i bambini di età inferiore a 6 mesi dovrebbero essere posticipati o evitati.
<i>Infezione da HIV sintomatica o con linfociti T CD4 <200/mm³ (o <15% del totale nei bambini di età <6 anni)</i>	La controindicazione si basa su un potenziale aumento del rischio di encefalite. A tali pazienti va consigliato vivamente di evitare il viaggio in aree endemiche di YF o, se viaggio è inevitabile, deve essere rilasciato un certificato di esonero e devono essere istruiti attentamente sui metodi per evitare le punture di zanzare
<i>Disturbo del timo associato a una funzione anormale delle cellule immunitarie (es. timoma o miastenia grave).</i>	Il 17% dei primi casi segnalati di YEL-AVD nel 2003 (4/23) erano soggetti timectomizzati per timoma. Non ci sono prove di disfunzione immunitaria o aumento del rischio di eventi avversi gravi associati al vaccino YF nelle persone che hanno subito timectomia accidentale o che hanno ricevuto radioterapia indiretta in un lontano passato; queste persone possono essere vaccinate.
<i>Immunodepressione acquisita</i>	Neoplasie maligne solide e ematologiche; Trapianto di organi solidi; Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) nei primi 5 anni dopo il trapianto; Terapie immunosoppressive e immunomodulatorie attuali o recenti (es. radioterapia, agenti alchilanti, antimetaboliti, corticosteroidi sistemici ad alte dosi, agenti bloccanti dell'interleuchina - es. anakinra, tocilizumab -, anticorpi monoclonali diretti contro le cellule immunitarie - es. alemtuzumab, rituximab - o inibitori del fattore di necrosi tumorale-α - es., etanercept).
<i>Immunodeficienze primitive</i>	Il vaccino è controindicato nei soggetti con Deficit dell'immunità umorale (B linfocitica) e con Deficit dell'immunità cellulomediata e umorale (T linfocitica). Nei pazienti con deficit della funzione fagocitaria la vaccinazione è in genere controindicata. Se la vaccinazione è richiesta solo sulla base di esigenze internazionali, ma non di reale aumentato rischio di infezione, è opportuno rilasciare un certificato di esonero.

Tabella 8.5. Precauzioni alla somministrazione del vaccino contro la febbre gialla.

La vaccinazione in queste popolazioni comporta un potenziale aumento del rischio di eventi avversi; quindi, non può essere formulata una raccomandazione generale. La decisione di vaccinare deve essere presa caso per caso, dopo attenta valutazione del rischio e nel caso in cui il viaggio non sia evitabile (o rinvocabile al termine della condizione che giustifica la precauzione) e vi sia elevato rischio di trasmissione e difficoltà nel garantire una adeguata protezione contro le punture di insetto, la vaccinazione può essere somministrata in quanto il limitato teorico rischio della vaccinazione è significativamente controbilanciato dal rischio di infezione. Se la vaccinazione è richiesta solo sulla base di esigenze internazionali, ma non di reale rischio di infezione, è opportuno rilasciare un certificato di esonero temporaneo.

<i>Età compresa tra 6-8 mesi</i>	Sono stati segnalati due casi di YEL-AND in bambini di età compresa tra 6 e 8 mesi.
<i>Età ≥60 anni</i>	Rappresenta una precauzione soprattutto in caso di somministrazione della prima dose. Secondo i dati USA il tasso di eventi avversi gravi in soggetti di età ≥ 60 anni è pari a 7,7 per 100.000 dosi distribuite, rispetto a 3,8 per 100.000 per tutti i soggetti vaccinati. Il rischio di malattia neurotropica (YEL-AND) e di malattia viscerotropica (YEL-AVD) è aumentato in questa fascia di età al 2,2 e 1,2 per 100.000 dosi, rispettivamente, rispetto al 0,8 e 0,3 per 100.000 per tutti i soggetti vaccinati.
<i>Infezione da HIV asintomatica e con linfociti T CD4 200-499/mm³ (o 15%-24% del totale nei bambini di età <6 anni)*</i>	Studi combinati su più di 500 persone asintomatiche con infezione da HIV classificate come affette da immunosoppressione moderata, non hanno identificato eventi avversi gravi dopo la somministrazione del vaccino YF. L'infezione da HIV, tuttavia, è stata associata a una ridotta risposta immunitaria al vaccino YF che è stata correlata ai livelli di HIV RNA e alla conta delle cellule T CD4. Se la vaccinazione viene presa in considerazione, il soggetto deve essere strettamente monitorato ed informato del rischio di rari effetti avversi e della ridotta efficacia del vaccino.
<i>Gravidanza</i>	La sicurezza della vaccinazione YF durante la gravidanza non è stata studiata in alcun ampio studio prospettico. In 2 studi osservazionali su persone vaccinate contro la febbre gialla durante la gravidanza è stato rilevato un lieve aumento del rischio di anomalie congenite minori (principalmente nevi pigmentati) e un tasso più elevato di aborti spontanei. Nessuno dei due risultati è stato suffragato da studi successivi. Tuttavia, l'immunogenicità del vaccino contro la febbre gialla in gravidanza può essere ridotta per effetto della immunodepressione gravidica. Pertanto, nel caso in cui una donna sia stata vaccinata in gravidanza, dovrà ripetere la vaccinazione dopo il parto in caso di ulteriore possibile esposizione. Anche se non vi sono dati specifici, in via precauzionale, è consigliato evitare una gravidanza nelle 4 settimane successive alla vaccinazione. Se una donna viene inavvertitamente vaccinata in stato di gravidanza o nelle 4 settimane che hanno preceduto il suo inizio, questo non deve essere considerato una indicazione all'interruzione di gravidanza. Le donne devono essere rassicurate che non c'è rischio per loro e che il rischio per il feto è molto basso.
<i>Allattamento al seno</i>	Tre casi di meningoencefalite sono stati riportati in neonati esposti al virus vaccinico attraverso l'allattamento. Tutti e 3 i bambini avevano <1 mese di età al momento dell'esposizione e in tutti e 3 i bambini è stata diagnosticata l'encefalite. Fino a quando non saranno disponibili dati di ricerca specifici, evitare la vaccinazione (fino al sesto mese di vita del bambino). Se la vaccinazione viene presa in considerazione, non è indicato sospendere l'allattamento materno che

	rimane preferibile all'allattamento artificiale, tuttavia, sebbene non siano disponibili dati a sostegno, alcuni esperti raccomandano di interrompere l'allattamento estraendo ed eliminando il latte materno per almeno 2 settimane dopo la vaccinazione YF.
--	---

* Nei soggetti di età <60 anni con infezione da HIV asintomatica e con conta di CD4 non indicativa di immunosoppressione (valori di linfociti T CD4 ≥500 / mm³ o percentuale dei linfociti T CD4 ≥25% per bambini <6 anni), il vaccino contro la febbre gialla è raccomandato qualora indicato come per i pazienti immunocompetenti. Nei soggetti a rischio continuo è raccomandato un richiamo dopo 10 anni a condizione che il ricevente rimanga di età <60 anni e la conta CD4 permanga non indicativa di immunosoppressione.

Dosi di richiamo

Nel maggio 2014, il Gruppo consultivo strategico di esperti sull'immunizzazione dell'OMS ha concluso che una singola dose di vaccino YF fornisce un'immunità sostenuta e una protezione permanente contro la malattia e che la rivaccinazione non è necessaria. La risoluzione dell'OMS WHA67.13 82014 adottata durante la 67° Assemblea Mondiale della Sanità ha aggiornato l'Allegato 7 del Regolamento Sanitario Internazionale (IHR) modificando il periodo di validità della vaccinazione contro la febbre gialla da 10 anni a tutta la vita, senza necessità di richiami.

Pertanto, dal 11 luglio 2016, sia per i certificati esistenti che di nuova emissione, non può più essere richiesta una vaccinazione di richiamo ai viaggiatori internazionali come requisito per l'ingresso in un Paese, qualsiasi sia da data di emissione del loro certificato di vaccinazione.

Per eventuali dosi booster si consiglia tuttavia di attenersi alle raccomandazioni ACIP, che, pur affermando che una singola dose di vaccino fornisce una protezione di lunga durata ed è adeguata per la maggior parte dei viaggiatori, prevedono dosi aggiuntive di vaccino per i seguenti gruppi di viaggiatori:

- Donne che erano in gravidanza quando hanno ricevuto la prima dose di vaccino: dovrebbero ricevere 1 dose addizionale di vaccino prima di intraprendere un altro viaggio in aree a rischio;
- Soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche dopo aver ricevuto una dose di vaccino: dovrebbero essere rivaccinati prima di un altro viaggio in aree a rischio, purché siano sufficientemente immunocompetenti per essere immunizzati in modo sicuro;
- Soggetti con infezione da HIV quando hanno ricevuto l'ultima dose di vaccino: in assenza di controindicazioni, dovrebbero ricevere una dose ogni 10 anni se continuano a essere a rischio di infezione da YFV.

Considerare, inoltre, la somministrazione di una dose di richiamo per i viaggiatori che hanno ricevuto l'ultima dose da oltre 10 anni e che devono intraprendere viaggi ad alto rischio in base alla stagione, al luogo, alle attività e alla durata del viaggio: viaggiatori che pianificano soggiorni prolungati in aree endemiche, che viaggiano in aree endemiche come l'Africa occidentale rurale durante l'alta stagione di trasmissione o i viaggiatori che visitano aree con focolai in corso.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori e obbligo di vaccinazione per l'ingresso in alcuni Paesi

La vaccinazione è raccomandata a tutti i viaggiatori di età superiore a 9 mesi che si rechino in zone dell'Africa e del Sud America dove esiste il rischio di trasmissione e che non hanno controindicazioni alla vaccinazione. Alcuni Paesi non sono oloendemici nel senso che solo una parte del Paese è a rischio di trasmissione di febbre gialla.

Certificato Internazionale di Vaccinazione o Profilassi (ICVP - redatto sul modello di certificato internazionale allegato al Regolamento Sanitario Internazionale del 2005)

Alcuni Paesi richiedono il *ICVP* a tutti i viaggiatori di età superiore a 9 mesi o a 1 anno per accedere nel proprio territorio. Inoltre, numerosi Paesi richiedono il *ICVP* per i viaggiatori provenienti da zone a rischio di trasmissione (anche solo per il transito aeroportuale).

Per le raccomandazioni e i requisiti sulla vaccinazione YF specifici per paese, si raccomanda di fare riferimento a:

- pagina web dell'OMS *Countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination (November 2022)*
- versione online del CDC Yellow Book 2024: *Health Information for International Travel* Sez. 2, cap. 5 *Yellow Fever Vaccine & Malaria Prevention Information, by Country*
- sito web *Travelers' Health* dei CDC

Il ICVP, correttamente compilato, è valido a partire da 10 giorni dopo la data della vaccinazione primaria. Nei soggetti immunizzati, la durata di validità del certificato vaccinale dovrebbe essere indicata con la dicitura "Per tutta la vita della persona vaccinata" ("*life of person vaccinated*") come suggerito dall'OMS. Per gli individui immunizzati da oltre 10 anni, si raccomanda di continuare a utilizzare il certificato esistente. Le persone che hanno ricevuto la vaccinazione YF dopo il 15 dicembre 2007, devono fornire la prova dell'avvenuta immunizzazione sul nuovo ICVP. Nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino prima del 15 dicembre 2007, il certificato internazionale di vaccinazione contro la febbre gialla (ICV) originale è considerato ancora valido come prova della vaccinazione. Ai viaggiatori senza prova di vaccinazione o certificazione medica di esonero che arrivano in paesi che richiedono questa documentazione potrebbe essere negato l'ingresso o potrebbero essere sottoposti a quarantena obbligatoria (fino a 6 giorni) o a vaccinazione in loco. I certificati medici di esenzione potrebbero non essere accettati dal paese di destinazione.

Malattia meningococcica

Epidemiologia

L'incidenza più alta si verifica nei Paesi della "cintura della meningite", una regione dell'Africa sub-sahariana che si estende dal Senegal a ovest fino all'Etiopia a est, con una popolazione di circa 400 milioni di abitanti. La malattia meningococcica è iperendemica in questa regione dove nei periodi non epidemici il tasso di incidenza è di circa 5-10 casi ogni 100.000 abitanti. Nel corso delle epidemie periodiche, che si verificano su larga scala ogni 5-12 anni durante la stagione secca (dicembre-giugno), il tasso d'incidenza supera 1000 casi per 100.000.

In Europa, Stati Uniti, Australia e Sud America i tassi d'incidenza variano da 0,10 a 2,4 casi per 100.000 abitanti all'anno.

Storicamente le epidemie nella cintura della meningite sono state causate principalmente dal sierogruppo A. Tuttavia, con l'introduzione in queste aree della vaccinazione di massa con vaccino monovalente coniugato contro il meningococco A, a partire dal 2010, i recenti focolai epidemici di malattia meningococcica sono sostenuti principalmente dai sierogruppi C e W135, ma sono stati anche segnalati focolai da sierogruppo X. La malattia da sierogruppo B è estremamente rara nei Paesi della cintura della meningite.

Rischio per i viaggiatori

Il rischio per i viaggiatori è più alto in coloro che si recano nella cintura della meningite e che permangono per tempi lunghi a stretto contatto con la popolazione locale (*Visiting Friends and Relatives*, operatori sanitari, missionari, ecc.) o in aree con epidemie in atto.

A causa delle condizioni di affollamento dei pellegrinaggi Hajj e Umrah in Arabia Saudita e degli alti tassi di portatori di *N. meningitidis* tra i pellegrini, le epidemie di malattia meningococcica sono state storicamente un problema. I pellegrinaggi Hajj del 2000 e del 2001, ad esempio, sono stati associati a grandi epidemie da sierogruppo W-135 nei pellegrini di ritorno e nei loro contatti.

Vaccini

La tabella 8.6 riassume i 3 tipi di vaccino meningococcico coniugato quadrivalente contro i sierogruppi A, C, W135, Y, (Men ACWY o MCV4) attualmente disponibili in Italia.

Una reazione allergica grave a qualsiasi vaccino contenente tossoide difterico o CRM₁₉₇ costituisce una controindicazione alla somministrazione di MenACWY-CRM, mentre una reazione allergica grave a qualsiasi vaccino contenente tossoide tetanico rappresenta una controindicazione per MenACWY-TT.

Sebbene non siano stati condotti studi clinici sui vaccini meningococcici in donne in gravidanza o in allattamento, i dati sulla sicurezza post-licenziamento non hanno identificato alcun serio problema

di sicurezza per la madre o il feto. La gravidanza o l'allattamento non devono precludere la vaccinazione con MenACWY se indicata.

I vaccini coniugati possono essere somministrati simultaneamente o con qualsiasi intervallo prima o dopo altri vaccini sia inattivati che vivi. Quando possibile, MenACWY-TT e un vaccino contenente tosseide tetanico (TT), devono essere co-somministrati oppure Men ACWY-TT deve essere somministrato almeno un mese prima del vaccino contenente TT.

Tabella 8.6. Vaccini coniugati meningococcici A, C, W, ed Y approvati in UE			
Vaccino MenACWY	MenACWY-TT 10 µg MenA, MenC, MenW, MenY coniugato con tosseide tetanico 55 µg come Proteina carrier	MenACWY-CRM 10 µg MenA, 5 µg MenC, MenW, MenY coniugato con Proteina <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM ₁₉₇ da 3,3 a 33,3 µg come Proteina carrier	MenACWY-TT 5 µg MenA, MenC, MenW, MenY coniugato con tosseide tetanico 44 µg come Proteina carrier
Indicazione	Soggetti ≥12 mesi	Soggetti ≥2 anni	Soggetti ≥6 settimane
Programma di dosaggio	1 dose Richiamo: 1 dose può essere somministrata ai soggetti che hanno ricevuto in precedenza un vaccino meningococcico contenente gli stessi sierogruppi	1 dose Richiamo se necessario	<ul style="list-style-type: none"> Bambini tra 6 settimane e 6 mesi: 2 dosi a 2 mesi di distanza l'una dall'altra. Bambini dai 6 mesi di età, adolescenti e adulti: 1 dose. Nei bambini tra 6 settimane e 12 mesi, dopo il completamento del ciclo di immunizzazione primaria, al raggiungimento dei 12 mesi di età, deve essere somministrata una dose di richiamo ad almeno 2 mesi di distanza dall'ultima dose

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

I viaggiatori dovrebbero ricevere i vaccini 7-10 giorni prima del viaggio per consentire lo sviluppo di livelli anticorpali protettivi.

Viaggiatori nell'Africa sub-sahariana

La vaccinazione con MenACYW è raccomandata per i viaggiatori diretti in Paesi della "Cintura della Meningite" dell'Africa sub-sahariana soprattutto in coloro che permangono per tempi lunghi a stretto contatto con la popolazione locale (VFR, operatori sanitari, missionari, ecc.) o in aree con epidemie in atto.

Per i viaggiatori internazionali che rimangono esposti al rischio in aree iperendemiche sono consigliate dosi di richiamo di MenACWY: nei bambini che hanno completato la vaccinazione primaria in età < 7 anni, è raccomandata una dose booster dopo 3 anni e quindi ogni 5 anni. Per le persone che hanno ricevuto l'immunizzazione primaria in età ≥ 7 anni si raccomanda la somministrazione di una dose booster dopo 5 anni e successivamente ogni 5 anni.

Il vaccino MenB non è raccomandato per le persone che vivono o viaggiano nei paesi della cintura della meningite, perché la malattia da sierogruppo B è estremamente rara in questa regione.

Il vaccino MenB non è raccomandato di routine ai viaggiatori verso altre regioni del mondo a meno che non sia stata segnalata un'epidemia di malattia del sierogruppo B.

Viaggiatori ai pellegrinaggi Hajj e Umrah

In seguito a due grandi epidemie di malattia meningococcica invasiva (IMD) durante i pellegrinaggi del 2000 e del 2001, il Ministero della Salute del Regno dell'Arabia Saudita (KSA) ha implementato l'obbligo per tutti i pellegrini di ricevere il vaccino MenACWY.

Tutti i viaggiatori che si recano a La Mecca durante i pellegrinaggi Hajj e Umrah sono tenuti a fornire la documentazione del vaccino quadrivalente ACYW eseguito almeno 10 giorni prima e non oltre 5 anni prima (vaccino coniugato) dell'arrivo. I requisiti per il visto devono essere confermati con l'ambasciata KSA.

Epatite A

Infezione e malattia

Il virus dell'epatite A (HAV) viene trasmesso per via fecale-orale, di solito attraverso il contatto diretto da persona a persona o il consumo di cibo o acqua contaminati. La diffusione da persona a persona è il metodo di trasmissione più comune nei paesi sviluppati. L'infezione può diffondersi durante il contatto sessuale negli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini (MSM).

Nei bambini di età <6 anni, il 70% delle infezioni è asintomatico. L'infezione sintomatica si verifica dopo un periodo medio di incubazione di 28 giorni (range: 15-50 giorni) ed è clinicamente indistinguibile da altri tipi di epatite virale acuta. Può variare da una malattia lieve della durata di 1-2 settimane a una malattia gravemente invalidante che dura diversi mesi. La gravità tende ad aumentare con l'età. Gli adulti di età superiore ai 40 anni hanno maggiori probabilità di essere ricoverati in ospedale dopo l'infezione da HAV. L'infezione è seguita dall'immunità permanente. La malattia è generalmente lieve e autolimitante nelle persone sane, ma la gravità aumenta nelle persone anziane o immunocompromesse, con malattie epatiche croniche o con altre condizioni di salute sottostanti. L'insufficienza epatica fulminante è rara e si verifica in <1% dei casi prevalentemente nei gruppi di età più avanzata e nei soggetti con epatopatia cronica sottostante; si associa ad una letalità del 45%.

Epidemiologia

L'epatite A è presente in tutto il mondo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima un totale di 1,5 milioni di casi all'anno in tutto il mondo, ma i dati sulla sieroprevalenza suggeriscono che ogni anno si verificano decine di milioni di infezioni. L'epatite A rimane una delle più comuni malattie prevenibili con il vaccino acquisito durante il viaggio. È comune nelle aree con limitato accesso ai servizi igienici e all'acqua potabile. Negli ultimi anni, grandi epidemie di epatite A sono state segnalate nei paesi ad alto reddito tra le persone esposte a cibo importato contaminato, tra gli MSM, tra le persone che fanno uso di droghe iniettabili o non iniettabili. Sebbene la prevalenza dell'infezione possa variare tra regione e regione all'interno di un paese, il rischio varia in relazione al grado di endemia:

- Alta endemia - Africa e Asia - un'ampia percentuale di adulti è immune all'infezione in quanto contratta in età infantile: le epidemie sono rare;
- Media endemia - America Centrale/Meridionale e Europa Orientale – la trasmissione in età infantile è meno frequente e un numero maggiore di adolescenti e adulti è suscettibile all'infezione, di conseguenza le epidemie sono più probabili;

- Bassa endemia - Nord-America e Europa Occidentale - l'infezione è meno comune e la malattia si manifesta nelle persone appartenenti a gruppi ad alto rischio e come epidemie a livello comunitario.

Rischio per i viaggiatori

Le persone non vaccinate provenienti da paesi sviluppati che viaggiano in paesi ad alta o intermedia endemia di epatite A hanno un rischio sostanziale di contrarre l'infezione. I viaggiatori a rischio includono turisti, immigrati che tornano nei loro paesi di origine per visitare amici o parenti (VFR), personale militare, missionari e altri soggetti che lavorano o studiano all'estero. Il rischio è più alto per coloro che vivono o visitano aree rurali, o mangiano e bevono frequentemente in ambienti con scarsa igiene. Tuttavia casi di epatite A correlati al viaggio possono verificarsi anche in viaggiatori con itinerari turistici, alloggi e comportamenti alimentari considerati a basso rischio.

Si stima che il rischio per i viaggiatori suscettibili diretti verso i paesi in via di sviluppo sia compreso tra 0,1/1.000 e 1/1.000 al mese. I viaggiatori che acquisiscono l'epatite A durante i loro viaggi potrebbero trasmettere l'HAV ad altri al loro ritorno. Dal 2016, sono stati segnalati focolai multipli di epatite A tra gli Uomini che fanno sesso con uomini legati a viaggi in aree con trasmissione di HAV. I viaggiatori con malattia epatica cronica non sono a maggior rischio di contrarre l'infezione da HAV. Tuttavia, la concomitante presenza di epatopatia cronica è stata associata ad un aumentato rischio di epatite fulminante quando si verifica l'infezione da HAV.

Vaccino

È costituito dal Virus dell'epatite A inattivato prodotto su cellule diploidi umane (MRC-5) adsorbite su idrossido di alluminio come adiuvante.

È approvato per le persone di età ≥ 12 mesi con un ciclo di 2 dosi a 0, 6–12 mesi o 0, 6–18 mesi a seconda del tipo di vaccino. Una serie interrotta non necessita di essere riavviata. I vaccini monovalenti HepA possono essere usati in modo intercambiabile.

Nelle persone sane, il vaccino HepA è altamente immunogeno ed efficace, senza problemi di sicurezza, ben tollerato, con reazioni generalmente lievi e transitorie. Livelli protettivi di anticorpi si sviluppano nel 97-100% degli individui entro 1 mese dalla prima dose e virtualmente nel 100% dopo la seconda dose. Dopo l'immunizzazione con 2 dosi le concentrazioni protettive di anticorpi persistono probabilmente per almeno 20 anni, forse per tutta la vita. Inoltre per la memoria immunologica la protezione può persistere anche quando gli anticorpi non sono più misurabili. Per i bambini e gli adulti che completano la serie primaria non sono raccomandate dosi di richiamo.

Il vaccino combinato antiepatite A (inattivato) ed antiepatite B (rDNA), indicato nei soggetti ≥ 16 anni, si somministra in 3 dosi 0, 1, 6 mesi ma prevede anche uno schema accelerato 0, 7, 21-30 giorni

con una dose booster 12 mesi dopo la prima dose. L'immunogenicità del vaccino combinato è equivalente a quella dei vaccini HepA e HepB a singolo antigene quando testati dopo il completamento del programma raccomandato.

L'efficacia e la sicurezza del vaccino HepA somministrato durante la gravidanza non sono state valutate negli studi clinici, ma non vi è alcuna ragione teorica per sospettare un aumento del rischio di eventi avversi per la madre o il bambino. La vaccinazione è pertanto raccomandata nelle donne in gravidanza ad aumentato rischio di infezione da HAV come le viaggiatrici.

Il vaccino inattivato HepA può essere somministrato simultaneamente o con qualsiasi intervallo prima o dopo altri vaccini sia inattivati che vivi.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

La vaccinazione è raccomandata per tutti i viaggiatori di età ≥ 1 anno suscettibili (cioè non vaccinati, parzialmente vaccinati o mai infetti) che si recano per qualsiasi motivo/durata/frequenza in paesi con endemicità alta o intermedia. Dato il lungo periodo di incubazione dell'epatite A e l'efficacia dimostrata dal vaccino nella profilassi post-esposizione, la vaccinazione HepA può essere somministrata fino al giorno della partenza.

Le immunoglobuline come profilassi pre-esposizione, se disponibili, possono essere utilizzate nelle persone per le quali il vaccino HepA è controindicato o può avere un'efficacia ridotta, come nei soggetti immunocompromessi.

Gli adulti di età superiore ai 40 anni, le persone immunocompromesse e le persone con malattia epatica cronica dovrebbero ricevere una singola dose di vaccino contro l'epatite A non appena si prende in considerazione il viaggio. Se tali soggetti hanno in programma di viaggiare entro 2 settimane, può essere considerata, in base alla valutazione del rischio, la somministrazione di immunoglobuline (IG: 0,1 ml/kg) in aggiunta al vaccino (se disponibili). La valutazione del rischio deve comprendere considerazioni sull'età del viaggiatore, sullo stato immunitario (test sierologici), sulle condizioni di base, e sul rischio di esposizione.

Nei viaggiatori bambini di età compresa tra 6 e 11 mesi con elevato rischio di esposizione (es. VFR) si raccomanda la vaccinazione. Sebbene il vaccino sia considerato sicuro in tali bambini, le dosi somministrate prima dei 12 mesi di età potrebbero determinare una risposta immunitaria subottimale, in particolare nei bambini con anticorpi materni acquisiti passivamente. Pertanto, le dosi di vaccino somministrate a <12 mesi di età non devono essere considerate per la protezione a lungo termine e la serie vaccinale a 2 dosi deve essere riavviata all'età ≥ 12 mesi secondo il programma vaccinale appropriato all'età.

I bambini di età < 6 mesi dovrebbero ricevere IG prima del viaggio quando è raccomandata la protezione contro l'HAV.

Febbre tifoide

Infezione e malattia

I sierotipi di *Salmonella* enterica *Typhi*, *Paratyphi A*, *Paratyphi B* e *Paratyphi C* causano malattie batteriemiche potenzialmente gravi e occasionalmente pericolose per la vita denominate rispettivamente febbre tifoide e paratifoide e indicate collettivamente con il termine di febbre enterica. Gli esseri umani sono l'unico serbatoio di questi batteri.

La febbre tifoide e paratifoide si acquisisce attraverso il consumo di acqua o alimenti contaminati da feci di una persona in fase acuta o convalescente o di un portatore cronico asintomatico. Il periodo di incubazione delle infezioni tifoide e paratifoide è solitamente compreso tra 8 e 14 giorni con un range di 6-30 giorni.

Il decorso clinico varia da una malattia lieve con febbre a una grave malattia sistemica con perforazione addominale e infezione extra-intestinale che, se non trattata, può essere fatale con una letalità tra il 10% e il 30%. Per contro nelle malattie trattate precocemente la letalità è solitamente <1%. La febbre paratifoide è solitamente descritta come meno grave della febbre tifoide; tuttavia, dall'Asia sono stati segnalati casi gravi di infezione da *Paratyphi A*.

Fino al 10% dei pazienti con febbre tifoide espelle l'organismo per 3 mesi dopo la malattia acuta. In circa l'1-6% degli individui si instaura uno stato di portatore cronico, con escrezione di *S. typhi* per più di 1 anno.

Epidemiologia

L'infezione da *S. typhi* continua ad essere un problema significativo di sanità pubblica nei paesi a basso e medio reddito, soprattutto tra i bambini. Ogni anno si verificano nel mondo circa 26 milioni di casi di febbre tifoide e 5 milioni di casi di febbre paratifoide, che causano 215.000 morti.

A livello globale, si stima che oltre il 90% dei casi e dei decessi di tifo si verifichi nei paesi asiatici, prevalentemente nell'Asia meridionale. L'incidenza della febbre tifoide nei paesi ad alto reddito è bassa, <15 casi ogni 100.000 persone all'anno. La maggior parte dei casi si verifica tra i viaggiatori di ritorno da aree endemiche di paesi a basso e medio reddito.

Rischio per i viaggiatori

Il rischio complessivo di sviluppare febbre tifoide durante i viaggi verso paesi endemici è inferiore 1 caso ogni 100.000 viaggiatori. Il fattore predittivo più forte e coerente del rischio è la destinazione.

Nei paesi a bassa incidenza la maggior parte dei casi di febbre tifoide e paratifoide A sono rappresentati da viaggiatori di ritorno dall'Asia meridionale (principalmente India, Pakistan e Bangladesh, che secondo dati UK hanno un rischio rispettivamente di 6 casi/100.000, 9 casi/100.000 e 21 casi/100.000). Il rischio stimato associato ai viaggi è circa:

- 1 su 3.000 viaggiatori per viaggi in Asia meridionale (rischio elevato);
- 1 su 50.000-100.000 viaggiatori per viaggi in Africa sub-sahariana, Nord Africa, Medio Oriente e Sud America (rischio intermedio)
- meno di 1 viaggiatore su 300.000 per viaggi nei Caraibi, America Centrale e Mediterraneo orientale (rischio basso).

Il rischio è maggiore nei viaggiatori che hanno un'esposizione prolungata a cibi e bevande potenzialmente contaminati. I dati suggeriscono che la maggior parte dei casi si verificano quando i viaggiatori soggiornano per più di 2 settimane. La maggior parte dei casi di febbre tifoide associata ai viaggi ($\geq 55\%$) si verifica tra i viaggiatori che visitano amici o parenti (*visiting friends or relatives*) che spesso prestano meno attenzione al cibo e all'acqua e non cercano assistenza sanitaria prima del viaggio.

Sebbene il rischio di malattia aumenti con la durata del viaggio, si sono verificati casi anche in viaggiatori con soggiorni di durata inferiore a 1 settimana in paesi in cui la malattia è altamente endemica come India, Pakistan o Bangladesh.

Altri fattori che aumentano il rischio di febbre tifoide associata al viaggio sono l'asplenia anatomica o funzionale (inclusa anemia falciforme) che determina un rischio maggiore di malattie da batteri capsulati, l'età infantile, e la presenza di acloridria o la terapia con farmaci che riducono l'acidità gastrica.

Vaccini

Due vaccini contro la febbre tifoide sono disponibili in Italia.

Il Vaccino vivo attenuato (Ty21a) è costituito dal ceppo mutante attenuato Ty21a della *Salmonella typhi* ed è indicato negli adulti e i bambini dai 5 anni di età.

Si somministra per via orale in 3 dosi a giorni alterni (una capsula ai giorni 1-3-5). Non si prevede che variazioni minori nello schema posologico influenzino l'efficacia.

La protezione inizia all'incirca 7-10 giorni dopo l'ingestione della terza dose di vaccino. L'intero protocollo di vaccinazione deve essere completato almeno una settimana prima di recarsi in una zona endemica.

La capsula va assunta con acqua fredda o tiepida (a temperatura non superiore a 37° C) a stomaco vuoto, almeno un'ora prima del pasto successivo e almeno 2 ore dopo un pasto precedente. Non deve essere masticata e deve essere deglutita quanto prima una volta messa in bocca.

La rivaccinazione è raccomandata a distanza di tre anni per coloro che rimangono a rischio e prevede l'ingestione di tre capsule nei giorni 1, 3 e 5, come nel caso della schedula vaccinale iniziale.

L'uso di Ty21a non è raccomandato nei soggetti affetti da gastroenterite acuta (la vaccinazione deve essere posticipata fino alla guarigione). Ty21a è controindicato nelle donne gravidanza e nelle persone immunocompromesse, comprese quelle con HIV (indipendentemente dalla conta dei CD4). Il vaccino intramuscolare (ViCPS) rappresenta un'alternativa nei viaggiatori immunocompromessi. Ty21a può essere somministrato ai contatti familiari di persone immunocompromesse: sebbene i microrganismi vaccinali possano essere eliminati temporaneamente nelle feci dei soggetti vaccinati, la trasmissione secondaria non è stata documentata.

Sono state sollevate preoccupazioni teoriche sull'immunogenicità del vaccino Ty21a nelle persone che ricevono contemporaneamente agenti antimicrobici in quanto la crescita del ceppo vivo Ty21a è inibita in vitro da vari agenti. Secondo quanto indicato da produttore, la prima capsula di questo vaccino dovrebbe essere somministrata dopo almeno 72 ore dalla ultima dose di antibiotico; analogamente, tra l'ultima dose di Ty21a e la prima dose di un antibiotico dovrebbero trascorrere 72 ore. Nei casi in cui non sia possibile somministrare il Ty21a per le possibili interferenze con antibiotici può essere somministrato il ViCPS.

La chemioprofilassi antimalarica, se indicata, può essere iniziata 3 giorni dopo l'ultima dose di vaccino Ty21a. Qualora la profilassi antimalarica fosse già iniziata con meflochina o con la combinazione atovaquone/proguanile, è possibile somministrare Ty21a senza sospendere il trattamento antimalarico. L'assunzione delle dosi di meflochina e Ty21a deve essere distanziata di almeno 12 ore. Se la profilassi antimalarica è stata già iniziata con doxiciclina, quest'ultima deve essere interrotta per almeno 3 giorni prima di assumere Ty21a.

Bevande alcoliche non devono essere consumate 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione di Ty21a. Ty21a può essere somministrato simultaneamente o a qualsiasi intervallo prima o dopo i vaccini a virus vivi come MPR e febbre gialla. I dati disponibili non suggeriscono che la somministrazione simultanea di vaccini a virus vivi riduca l'immunogenicità del vaccino Ty21a. Se la vaccinazione contro il tifo è giustificata, non dovrebbe essere ritardata a causa della somministrazione di vaccini vivi virali.

Non sono disponibili dati sulla co-somministrazione del vaccino Ty21a e del vaccino orale vivo attenuato del colera CVD 103-HgR liofilizzato; l'assunzione della prima dose Ty21a a distanza di almeno 8 ore dopo il vaccino orale contro il colera potrebbe ridurre la potenziale interferenza tra i 2 vaccini.

Il Vaccino polisaccaridico capsulare (ViCPS) è costituito dal polisaccaride capsulare purificato Vi di *Salmonella Typhi* (ceppo Ty2) ed è indicato negli adulti e nei bambini a partire dall'età di 2 anni. Si somministra in una singola dose 0.5-mL (25-mg) per via IM almeno 2 settimane prima della prevista esposizione. Se permane il rischio, è raccomandata la rivaccinazione entro un intervallo non superiore a 3 anni.

Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza del vaccino inattivato ViCPS in gravidanza; il vaccino dovrebbe comunque essere considerato quando la probabilità di esposizione alla febbre tifoide è elevata e i benefici della vaccinazione superano i potenziali rischi.

Entrambi i vaccini proteggono dal 50% all'80% dei riceventi.

Nessuno dei due vaccini è indicato per prevenire la febbre paratifoide, sebbene dati limitati provenienti da studi di efficacia suggeriscano che il vaccino vivo orale Ty21a possa fornire una protezione crociata contro l'infezione da *S. Paratyphi B*.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

La vaccinazione è raccomandata per la maggior parte dei viaggiatori di età pari o superiore a 2 anni, diretti in paesi dell'Asia meridionale (compresi Afghanistan, Bangladesh, Butan, India, Maldive, Nepal, Pakistan e Sri Lanka).

La raccomandazione alla immunizzazione per i viaggiatori verso destinazioni diverse dall'Asia meridionale (ad esempio l'Africa) è meno forte e dovrebbe basarsi sulla presenza di altri fattori che possono aumentare il rischio febbre tifoide associata al viaggio: età infantile; *visiting friends or relatives*; lunga durata del viaggio ed esposizione prolungata a cibo e acqua potenzialmente contaminati; asplenia anatomica o funzionale (inclusa l'anemia falciforme), presenza di acloridria o uso di inibitori di pompa protonica.

È importante ricordare ai viaggiatori che l'immunizzazione non è efficace al 100% e quindi enfatizzare l'esigenza di rispettare scrupolosamente le misure di igiene personale e le precauzioni per cibo e acqua. L'importanza della vaccinazione e di altre misure preventive per la febbre tifoide è accresciuta dal fatto che ceppi multiresistenti di *Salmonella Typhi* sono diventati comuni in molte parti del mondo e i casi di febbre tifoide ad essi associati possono risultare fatali.

Colera

Infezione e malattia

Vibrio cholerae è un batterio Gram-negativo non invasivo, secernente tossine, che colonizza l'intestino tenue. La classificazione in oltre 200 sierogruppi si basa sull'antigene O del lipopolisaccaride. Le epidemie di colera sono causate dal sierogruppo O1 e meno comunemente dal sierogruppo O139 nell'Asia meridionale e sudorientale.

L'infezione si acquisisce principalmente consumando acqua o cibo contaminati; la trasmissione da persona a persona è rara. Gli esseri umani sono l'unico ospite conosciuto. Il periodo di incubazione di solito varia da ore a pochi giorni e la malattia è caratterizzata dall'insorgenza improvvisa di diarrea acquosa che risponde alla terapia sostitutiva di fluidi ed elettroliti. Circa l'80% delle persone infette presenta diarrea lieve o è asintomatica. Fino al 10% delle infezioni si manifesta come colera grave con abbondante diarrea acquosa che può causare grave disidratazione e morte entro poche ore in assenza di trattamento. La letalità varia da un massimo del 50% senza trattamento a <1% con un'appropriata terapia sostitutiva dei fluidi.

Epidemiologia

Il colera è endemico in circa 50 paesi, principalmente nell'Asia meridionale e sud-orientale e in Africa, e può causare grandi epidemie associate ad acqua contaminata o servizi igienici inadeguati. La diffusione globale del colera è in gran parte sconosciuta perché la maggior parte dei casi non viene segnalata. Si stima che ogni anno si verifichino in tutto il mondo 1,3-4,0 milioni di casi di colera con 21.000-143.000 decessi. Nel 2022 i casi di colera e i decessi associati sono aumentati a livello globale dopo anni di declino: oltre 29 Paesi principalmente nelle Regioni Africane e del Mediterraneo Orientale dell'OMS hanno segnalato casi o focolai di colera. Molti di questi paesi hanno riportato un numero di casi e un tasso di letalità più elevati rispetto agli anni precedenti. Particolarmente preoccupanti sono state le epidemie in 13 paesi che non avevano segnalato casi di colera nel 2021. Di questi, alcuni non avevano segnalato focolai di colera da molti anni e molti non sono considerati paesi endemici per il colera.

Rischio per i viaggiatori

La maggior parte dei viaggiatori che seguono i consueti itinerari turistici nei paesi colpiti dal colera hanno un rischio estremamente basso di contrarre l'infezione in quanto può accedere ad acqua e cibo sicuri. Le persone a più alto rischio di esposizione al colera includono quelle che vivono o si recano per periodi prolungati in aree colpite, coloro che visitano aree ad alto rischio con accesso limitato ad acqua e cibo sicuri, i *visiting friends or family*, operatori umanitari o operatori sanitari che operano in paesi endemici o nel corso di epidemie. Il rischio di colera può aumentare in seguito a

disastri naturali o provocati dall'uomo, che comportano interruzione dei sistemi idrici e igienico-sanitari, o allo sfollamento delle popolazioni in campi sovraffollati.

I fattori di rischio per malattia grave comprendono l'aumento del pH gastrico (es. trattamento con antiacidi o inibitori di pompa protonica, gastrectomia parziale) e il gruppo sanguigno O.

I viaggiatori possono anche essere maggiormente a rischio di conseguenze gravi in caso di impossibilità ad accedere prontamente ai servizi medici o se hanno una condizione medica di base che potrebbe essere aggravata dalla disidratazione (es. malattie cardiovascolari o renali). Il rischio di malattia grave può essere aumentato dall'immunodeficienza.

Vaccini

Sono disponibili in Italia 2 tipi di vaccino.

CVD 103-HgR è un vaccino vivo attenuato, derivato da *V. cholerae* O1. È costituito da cellule vitali del ceppo vivo attenuato CVD 103-HgR di *V. cholerae* prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. È indicato in adulti e bambini di età pari o superiore a 2 anni. Si somministra come singola dose orale almeno 10 giorni prima della possibile esposizione al *V. cholerae* O1. È necessario evitare di consumare cibi o bevande nei 60 minuti che precedono e seguono l'assunzione orale. Non esistono dati sulla sicurezza e l'efficacia di dosi di richiamo.

Negli adulti di età compresa tra 18 e 45 anni si stima una efficacia contro la diarrea moderata o grave del 90% a 10 giorni dopo la vaccinazione e del l'80% a 3 mesi dalla vaccinazione.

Non esistono dati sull'uso della formulazione CVD 103-HgR attualmente autorizzata in popolazioni immunocompromesse. La somministrazione di vaccini vivi a persone con la maggior parte delle forme di immunocompetenza alterata è generalmente sconsigliata ma riguardo ad una formulazione precedente del vaccino CVD 103-HgR in soggetti HIV positivi non è stata riscontrata alcuna differenza negli eventi avversi riportati tra i riceventi il vaccino e coloro che hanno ricevuto il placebo. Non sono disponibili informazioni sull'uso di CVD 103-HgR durante la gravidanza o l'allattamento. Deve essere utilizzato in gravidanza solo se i possibili benefici per la madre superano i possibili rischi, inclusi quelli per il feto. Non è noto se CVD 103-HgR sia escreto nel latte materno. CVD 103-HgR può essere eliminato nelle feci per ≥ 7 giorni dopo la vaccinazione e potenzialmente trasmesso a contatti stretti. Pertanto è necessaria cautela nella valutazione dell'utilizzo del vaccino in persone che hanno contatti stretti con soggetti immunocompromessi.

La co-somministrazione di meflochina e proguanil con CVD 103-HgR non ha diminuito l'immunogenicità del vaccino. Gli antibiotici possono ridurre la risposta immunitaria a CVD 103-HgR, quindi il vaccino non dovrebbe essere somministrato a pazienti che hanno ricevuto antibiotici nei 14 giorni precedenti. Non sono disponibili dati sulla co-somministrazione del vaccino CVD 103-HgR con il vaccino Ty21a; l'assunzione della prima dose Ty21a a distanza di almeno 8 ore dopo il vaccino orale contro il colera potrebbe ridurre la potenziale interferenza tra i 2 vaccini.

WC/rBS è costituito da cellule intere inattivate di *V. cholerae* del tipo O1 Inaba, biotipo Classico ed El Tor e di *V. cholerae* del tipo O1 Ogawa, biotipo classico, combinate con la subunità B ricombinante di tossina colerica (rCTB) prodotta nel *V. cholerae* O1 Inaba, ceppo 213 del biotipo classico. È autorizzato in adulti e bambini a partire dai 2 anni di età. L'immunizzazione primaria prevede 2 dosi negli adulti e nei bambini di età \geq 6 anni e 3 dosi nei bambini da 2 a 5 anni. Le dosi devono essere distanziate da almeno 1 settimana e non più di 6 settimane. Il ciclo standard di vaccinazione di base deve essere completato almeno 1 settimana prima dell'arrivo nell'area a rischio di esposizione. Dovrebbe essere evitata l'assunzione di cibo o bevande per 1 ora prima e dopo la vaccinazione. Cibo o bevande possono aumentare la produzione di acido nello stomaco e compromettere l'effetto del vaccino. In caso di persistenza del rischio di esposizione è prevista una singola dose di richiamo entro 2 anni negli adulti e nei bambini di età > 6 anni ed entro 6 mesi nei bambini da 2 a 5 anni. Nel caso siano trascorsi più di 2 anni dall'ultima vaccinazione (più di 6 mesi per i bambini da 2 a 5 anni di età) sarà necessario ripetere il ciclo di base.

In virtù della cross-reazione immunologica tra la subunità B ricombinante della tossina colerica, contenuta nel vaccino WC/rBS, e la tossina termolabile dell'ETEC (*Escherichia coli* enterotossigenico) il vaccino sembra fornire una modesta protezione contro la diarrea del viaggiatore causata da *Escherichia coli* produttore di tossina termolabile durante i primi 3 mesi successivi alla immunizzazione. Tuttavia, l'uso per la prevenzione specifica della diarrea del viaggiatore non è raccomandato. L'efficacia del vaccino WC/rBS contro la diarrea da tutte le cause è di circa il 6%. WC/rBS può essere preso in considerazione per la prevenzione della diarrea del viaggiatore in persone con malattie croniche come insufficienza renale cronica, insufficienza cardiaca congestizia, diabete mellito insulino-dipendente e malattia infiammatoria intestinale, per le quali esiste un aumentato rischio di gravi conseguenze a seguito della diarrea.

WC/rBS ha un buon profilo di sicurezza, confermato anche in donne in gravidanza, soggetti HIV positivi e immunocompromessi. Gli eventi avversi più comuni sono i sintomi gastrointestinali molto probabilmente dovuti al tampone bicarbonato utilizzato con il vaccino. La presenza di una malattia gastrointestinale acuta (diarrea e vomito) costituisce una controindicazione temporanea.

Le somministrazioni del vaccino WC/rBS e della capsula di Ty21a devono essere separate di almeno 8 ore.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

La vaccinazione contro il colera non è raccomandata di routine per la maggior parte dei viaggiatori. Nei viaggiatori, la prevenzione del colera e della diarrea del viaggiatore si basa principalmente sulla meticolosa attenzione nella scelta del cibo e dell'acqua e sull'uso di buone misure igieniche, piuttosto che sull'immunizzazione. Dovrebbe essere effettuata una valutazione

dettagliata del rischio correlato al viaggio per determinare quali viaggiatori hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dalla vaccinazione. La vaccinazione è raccomandata:

- ai viaggiatori ad alto rischio di esposizione tra i quali figurano gli operatori umanitari o sanitari inviati nelle regioni in cui è presente il colera endemico o si è verificata un'epidemia;
- alle persone che viaggiano in aree in cui è presente il colera e che hanno un rischio maggiore di contrarre malattie diarreiche a causa di una condizione medica ad esempio acloridria;
- alle persone che viaggiano in aree in cui è presente il colera e che hanno un rischio maggiore di malattia diarreica grave o complicata per la presenza delle seguenti condizioni patologiche:
 - diabete scarsamente controllato o complicato
 - malattia infiammatoria intestinale
 - HIV o altre condizioni di immunocompromissione
 - significativa malattia cardiovascolare
 - insufficienza renale cronica.

Un elenco di paesi per i quali il vaccino contro il colera può essere preso in considerazione è disponibile alla pagine web dei CDC <https://wwwnc.cdc.gov/travel/diseases/cholera>.

È possibile utilizzare il vaccino inattivato WC/rBS o il vaccino vivo CVD 103-HgR. Non c'è preferenza per nessuno dei due vaccini nelle persone immunocompetenti. Le persone immunocompromesse o che ricevono farmaci o trattamenti immunosoppressori devono ricevere il vaccino inattivato WC/rBS. Nei bambini di età compresa tra 2 e 6 anni si raccomanda 1 dose di vaccino vivo attenuato CVD 103-HgR o 3 dosi di vaccino inattivato WC/rBS. Negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni si raccomanda 1 dose di vaccino vivo attenuato CVD 103-HgR o 2 dosi di vaccino inattivato WC/rBS.

L'intervallo tra ciascuna dose di vaccino inattivato WC/rBS è di 1–6 settimane. Se trascorrono più di 6 settimane tra le due dosi il ciclo primario deve essere riavviato.

Se esiste un rischio continuo di colera, ai soggetti che hanno ricevuto l'immunizzazione primaria con vaccino inattivato WC/rBS, si raccomanda una singola dose di richiamo di vaccino inattivato:

- 6 mesi dopo aver terminato il ciclo primario per i bambini di età compresa tra 2 e 6 anni;
- 6 mesi–2 anni dopo aver terminato il ciclo primario per adulti e bambini > 6 anni.

Se la distanza tra l'immunizzazione primaria e la dose di richiamo è maggiore di questi intervalli specificati, il ciclo primario deve essere ripetuto.

Rabbia

Infezione e malattia

La rabbia è causata da virus del genere *Lyssavirus*, compreso il classico virus della rabbia di genotipo 1 e altri virus correlati. È una malattia dei mammiferi, sia domestici che selvatici. I cani sono i principali serbatoi della malattia in Asia e Africa.

Si trasmette attraverso il contatto con un animale infetto, generalmente a seguito di un morso. Raramente la trasmissione può avvenire anche quando la saliva o le secrezioni aerosolizzate di un animale infetto, entrano in contatto con graffi, abrasioni o le mucose, oppure, in rare occasioni, attraverso l'inalazione di aerosol contenente il virus.

La rabbia si presenta classicamente come un'encefalomielite acuta e progressiva e meno comunemente con una paralisi flaccida ascendente. In entrambe le forme, il coma e la morte seguono quasi invariabilmente sebbene siano stati descritti alcuni casi di sopravvivenza.

Il periodo di incubazione è in genere proporzionale alla distanza dalla porta d'ingresso al cervello e può variare da diversi giorni ad anni (più comunemente da 3 a 8 settimane).

Epidemiologia

Il virus della rabbia (famiglia *Rhabdoviridae*, genere *Lyssavirus*) è presente in tutti i continenti ad eccezione dell'Antartide. Il virus è classificato in 2 principali lignaggi genetici: canino e pipistrello del Nuovo Mondo. Questi 2 lignaggi possono essere ulteriormente classificati in varianti in base alle specie serbatoio in cui circolano. A livello regionale, diverse varianti virali si adattano a vari ospiti di mammiferi e si perpetuano nei cani e nella fauna selvatica, come pipistrelli, volpi, sciacalli, manguste, procioni e puzzole.

La rabbia canina rimane enzootica in molte aree del mondo, tra cui Africa, Asia, Medio Oriente e parti dell'America latina. È rara nella maggior parte dei paesi europei, negli Stati Uniti, in Australia, Canada e in Giappone.

Oltre al virus della rabbia, il genere *Lyssavirus* comprende altri 14 virus diversi che si trovano in Africa, Asia, Australia ed Europa; sebbene i *Lyssavirus* diversi dal virus della rabbia abbiano causato morti negli esseri umani, contribuiscono relativamente poco al peso globale della malattia rispetto al virus della rabbia.

In tutto il mondo, ogni anno si verificano circa 59.000 decessi umani per rabbia. Oltre il 95% dei decessi per rabbia si verifica in Africa e in Asia. Oltre 80% dei casi di rabbia si verifica nelle aree rurali con accesso limitato o inesistente alle campagne di educazione sanitaria e al trattamento post-esposizione. Circa il 40% dei casi si verifica in bambini di età inferiore ai 15 anni. Il 99% dei casi di rabbia umana sono dovuti a morsi di cani infetti.

Rischio per i viaggiatori

Il rischio per i viaggiatori varia a seconda dell'itinerario, dello scopo e della durata del viaggio, nonché delle attività e della possibilità di accesso alle cure mediche. Il tasso di esposizione alla rabbia nei viaggiatori è, nella migliore delle ipotesi, una stima e potrebbe variare da 16 a 200 per 100.000 viaggiatori. Oltre 29 milioni di persone in tutto il mondo ricevono ogni anno la profilassi post-esposizione PEP. I viaggiatori a maggior rischio comprendono:

- viaggiatori coinvolti in attività all'aperto e in altre attività (quali campeggio, trekking, mountain bike, viaggi avventurosi, e speleologia) che li espongono al rischio di morsi di animali, soprattutto nel caso in cui rischino di trovarsi lontani da centri biomedici ben equipaggiati;
- viaggiatori per lavoro destinati a operare con animali o in vicinanza di animali (quali veterinari, professionisti della fauna selvatica e ricercatori);
- viaggiatori a lungo termine soprattutto in zone remote con rischio significativo di esposizione.

Attenzioni particolari devono essere prestate ai bambini piccoli che sono particolarmente a rischio in quanto tendono a giocare con gli animali, possono non riferire le morsicature e, per la loro altezza, hanno maggiori probabilità di essere morsi al viso e alla testa. I morsi in queste sedi aumentano il rischio di rabbia e riducono il tempo di insorgenza della malattia. In molti paesi a basso e medio reddito i cani vagano liberamente nelle città. I primati non umani, sebbene siano raramente rabidi, sono una fonte comune di morsi, principalmente nel subcontinente indiano.

Vaccini

Sono disponibili 2 tipi di vaccino da colture cellulari:

- virus inattivato prodotto su cellule di embrione di pollo purificate, **PCECV**;
- virus inattivato, coltivato su cellule diploidi umane, **HDCV**.

Profilassi pre-esposizione (PrEP)

La vaccinazione pre-esposizione non dispensa dalla necessità di eseguire un trattamento post-esposizione in caso di morsicatura, ma lo semplifica riducendo il numero delle dosi di vaccino necessarie (2 dosi ai giorni 0 e 3) ed evitando la somministrazione di immunoglobuline antirabbiche (RIG); le immunoglobuline antirabbiche umane (HRIG) non sono disponibili in molti paesi a basso e medio reddito. La profilassi pre-esposizione ha anche il fine di proteggere nei confronti di eventuali esposizioni misconosciute o in caso di ritardo della profilassi post-esposizione.

Classicamente l'immunizzazione primaria Pre-Esposizione (PrEP) consiste in una serie di 3 dosi per via IM di HDCV o PCECV somministrate nei giorni 0, 7 e 21 o 28.

Le indicazioni più recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS 2018), recepite anche dall'ACIP prevedono 2 dosi ai giorni 0 e 7.

Dovrebbe essere fatto ogni tentativo per aderire al programma raccomandato; tuttavia, per le deviazioni lievi (ritardi di pochi giorni), la vaccinazione può essere ripresa come se il viaggiatore fosse nei tempi previsti. Tale programma a 2 dosi ha il vantaggio di essere meno costoso e più facile da completare prima del viaggio. Non sono necessarie ulteriori dosi di richiamo della PrEP dopo una serie primaria di PrEP o PEP in individui che vivono o viaggiano in aree ad alto rischio. In caso di limite temporale per partenza imminente, è possibile somministrare come PrEP una dose di vaccino che è in grado di conferire una parziale protezione, sebbene non possa essere considerato un ciclo completo e andrebbe completato con una seconda dose il prima possibile e comunque entro 1 anno. In caso di potenziale esposizione alla rabbia prima della seconda dose, il soggetto dovrebbe essere considerato non vaccinato ai fini della PEP.

I professionisti che sono a rischio continuo o frequente di esposizione attraverso le loro attività dovrebbero effettuare un monitoraggio sierologico regolare. Se $<0,5$ UI/mL, si raccomanda la vaccinazione di richiamo IM PrEP con 1 dose (ID o IM); se il test sierologico non è disponibile, la dose di richiamo (ID o IM) può essere effettuata sulla base della valutazione del rischio.

I pazienti immunocompromessi per patologie o terapie dovrebbero posticipare la vaccinazione pre-esposizione e prendere in considerazione la possibilità di evitare attività a rischio durante il periodo di immunosoppressione. Se questo non è possibile è raccomandata una serie di 3 dosi nei giorni 0, 7 e 21 o 28, e il controllo dei titoli anticorpali dopo la vaccinazione.

Profilassi Post-Esposizione (PEP)

Per i viaggiatori che hanno ricevuto la profilassi pre-esposizione, la PEP consiste in una serie di 2 dosi di vaccino da coltura cellulare somministrate a 3 giorni di distanza (giorni 0 e 3), idealmente iniziata subito dopo l'esposizione.

Per le persone non vaccinate, la PEP consiste nella somministrazione di immunoglobuline antirabbiche RIG (20 UI/kg per RIG umane [HRIG] o 40 UI/kg per RIG equine) e di una serie di 4 dosi di vaccino nell'arco di 14 giorni (tabella 8.7).

Per le persone gravemente immunocompromesse la PEP dovrebbe consistere generalmente in 5 dosi il vaccino antirabbico ai giorni 0, 3, 7, 14 e 28, più le immunoglobuline, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazione.

Al fine di garantire una tempestiva offerta delle immunoglobuline, minimizzando al contempo lo spreco per scadenza prodotto, si raccomanda di centralizzare l'acquisto per tutta la Regione Marche, avendo cura di tenerne sempre in scorta un quantitativo adeguato (dosaggio RIG/kg) per la gestione di almeno un caso presso il centro antiveneni con pronta disponibilità. In caso di indisponibilità regionale, lo stesso centro dovrà attivarsi per reperire nel minor tempo possibile le RIG mancanti presso altre Regioni.

Tabella 8.7. Immunizzazione antirabbica POST Esposizione¹

STATO IMMUNIZZAZIONE	VACCINO/ PRODOTTO	DOSE	N DOSI	SCHEDULA (GIORNI) ²
Non precedentemente vaccinato	RIG	20UI/kg peso corporeo	1	0
	HDCV o PCEC	1.0 mL	4 ³	0, 3, 7, 14 (28 se immunocompresa ³)
Precedentemente vaccinato ⁴	HDCV o PCEC (RIG non raccomandate)	1.0 mL	2	0, 3

1 Tutte le profilassi post-esposizione devono iniziare con la pulizia immediata e completa di tutte le ferite con acqua e sapone, iodio povidone o altre sostanze con attività virucida.

2 Dovrebbe essere fatto ogni tentativo per aderire al programma raccomandato; tuttavia, per le deviazioni più lievi (ritardi di alcuni giorni per le singole dosi), la vaccinazione può essere ripresa come se il viaggiatore fosse nei tempi previsti. Quando si verificano deviazioni sostanziali, lo stato immunitario deve essere valutato mediante test sierologici 7-14 giorni dopo la somministrazione della dose finale.

3 Cinque dosi di vaccino per il paziente immunodepresso. Le prime 4 dosi vengono somministrate con lo stesso schema per paziente immunocompetente (nei giorni 0, 3, 7 e 14); la quinta dose viene somministrata il giorno 28; il follow-up del paziente deve includere il monitoraggio della risposta anticorpale.

4 Immunizzazione pre-esposizione con HDCV o PCEC; precedente profilassi post-esposizione con HDCV o PCEC; soggetto precedentemente vaccinato con qualsiasi altro tipo di vaccino antirabbico e con documentazione di risposta anticorpale neutralizzante.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

Si raccomanda che i viaggiatori che si recano in aree enzootiche per la rabbia siano sottoposti ad una valutazione del rischio che consideri la loro probabilità di interazione con gli animali e la possibilità di accesso a strutture sanitarie per la profilassi post-esposizione. Ciò permette di guidare la decisione di raccomandare la somministrazione del vaccino antirabbico come profilassi pre-esposizione. La vaccinazione pre-esposizione è raccomandata per viaggiatori selezionati che:

- 1) svolgeranno attività lavorative o ricreative che aumentano il rischio di esposizione ad animali potenzialmente rabbiosi (in particolare cani) e
- 2) potrebbero avere difficoltà a ottenere un rapido accesso alla profilassi post-esposizione (PEP) adeguata e sicura (p. es., zona rurale di un paese o lontana da strutture sanitarie).

La decisione di raccomandare la vaccinazione pre-esposizione potrebbe anche basarsi sulla probabilità del viaggiatore di ripetere viaggi verso destinazioni a rischio o di intraprendere viaggi a lungo termine verso aree ad alto rischio. La vaccinazione dovrebbe essere raccomandata ai bambini, soprattutto quelli che sono troppo piccoli per comprendere la necessità di evitare gli animali o di segnalare un contatto traumatico con animali.

In caso di esposizione, la profilassi post-esposizione (PEP), una volta iniziata, non deve essere interrotta o sospesa a causa di reazioni locali o sistemiche lievi al vaccino. Se si verifica un evento

avverso con uno dei 2 tipi di vaccino, considerare il passaggio all'altro tipo di vaccino per il resto della serie. Gli antistaminici o i farmaci antinfiammatori non steroidei assunti prima della vaccinazione possono aiutare a ridurre le reazioni avverse lievi nelle persone con storia di tali reazioni. Se la somministrazione di immunoglobuline antirabbiche (RIG) è ritardata ma è disponibile un vaccino da colture cellulari, si deve iniziare il prima possibile la serie vaccinale e cercare di ottenere la somministrazione di RIG entro 7 giorni dalla somministrazione della prima dose di vaccino. Dopo il settimo giorno è improbabile che le RIG forniscano benefici perché dovrebbero essere già presenti gli anticorpi indotti dalla risposta immunitaria al vaccino.

Poiché il virus della rabbia può persistere nei tessuti per lungo tempo prima di invadere un nervo periferico, un viaggiatore non precedentemente immunizzato che ha subito un morso sospetto dovrebbe ricevere una profilassi post-esposizione (PEP) completa, compresa la somministrazione di immunoglobuline (RIG), anche se è trascorso un periodo di tempo considerevole dall'esposizione iniziale.

La gravidanza non è una controindicazione alla somministrazione della PEP. Nei neonati e nei bambini, la dose di HDCV o PCEC per la PrEP o la PEP è la stessa raccomandata per gli adulti.

Encefalite giapponese (JE)

Infezione e malattia

Il virus dell'encefalite giapponese (JEV) è un flavivirus veicolato dalle zanzare del genere culex e rappresenta la principale causa di encefalite prevenibile da vaccino in Asia. La maggior parte delle infezioni da virus JE nell'uomo è asintomatica e meno dell'1% delle persone infette sviluppa encefalite. Circa 1:250 infezioni diventano clinicamente evidenti. Tra i pazienti che sviluppano sintomi clinici, il periodo di incubazione è di 5-15 giorni. La gravità varia da una malattia simil-influenzale a un'encefalite pericolosa per la vita. Circa il 20-30% dei pazienti muore e il 30-50% dei sopravvissuti presenta sequele neurologiche permanenti cognitive o comportamentali. Nessun agente antivirale o farmaco specifico è disponibile per mitigare gli effetti dell'infezione da virus JE.

Epidemiologia

24 paesi delle regioni OMS del Sud-Est asiatico e del Pacifico occidentale presentano il rischio di trasmissione che avviene principalmente nelle aree agricole rurali ove sono presenti grandi riserve d'acqua spesso utilizzate per la coltivazione del riso. Nella maggior parte delle zone temperate dell'Asia, la trasmissione del virus JE è stagionale (maggio – ottobre) e possono verificarsi grandi epidemie. Nelle zone subtropicali e tropicali, la trasmissione può avvenire tutto l'anno, spesso intensificandosi durante la stagione delle piogge. Nei paesi endemici, dove gli adulti hanno acquisito l'immunità attraverso l'infezione naturale, JE è principalmente una malattia dei bambini.

Rischio per i viaggiatori

La JE associata al viaggio può verificarsi in persone di qualsiasi età. L'incidenza complessiva di JE tra i viaggiatori in Asia è stimata in <1 caso per 1 milione, tuttavia gli espatriati e viaggiatori che soggiornano per periodi prolungati in aree rurali con trasmissione attiva potrebbero avere un rischio simile a quello della popolazione residente suscettibile pediatrica (6-11 casi ogni 100.000 bambini all'anno).

I viaggiatori che effettuano viaggi brevi potrebbero essere a rischio se hanno un'esposizione prolungata all'aperto o notturna nelle aree rurali durante i periodi di trasmissione attiva. I viaggiatori a breve termine (ad esempio, <1 mese) le cui visite sono limitate alle principali aree urbane presentano un rischio minimo.

In alcune aree endemiche, sebbene ci siano pochi casi umani nei residenti per effetto dell'immunità naturale o della vaccinazione, il virus JE è ancora mantenuto localmente in un ciclo enzootico tra le zanzare e gli ospiti vertebrati amplificatori, principalmente maiali e trampolieri. Pertanto i viaggiatori possono essere a rischio di infezione.

La valutazione del rischio di un viaggiatore dovrebbe tenere conto del luogo del viaggio, della durata, delle attività svolte, degli alloggi e dell'andamento stagionale della malattia nelle aree da visitare. La trasmissione più elevata si verifica durante e subito dopo la stagione delle piogge, ma i modelli stagionali variano sia all'interno dei singoli paesi che di anno in anno.

Per informazioni su Aree a rischio e stagionalità dell'encefalite giapponese si consiglia di fare riferimento alla versione online del CDC Yellow Book 2024.

Vaccino

Il vaccino JE inattivato derivato da colture cellulari Vero (JE-VC) è l'unico vaccino JE autorizzato e disponibile in Italia. È costituito da virus inattivato (ceppo SA14-14-2) coltivato su cellule Vero, adsorbito su idrossido di alluminio, idratato. È indicato per l'immunizzazione di adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 mesi di età.

L' Immunizzazione primaria prevede 2 dosi IM ai giorni 0 e 28:

- 0,5 ml per soggetti di età \geq 3 anni;
- 0,25 ml per bambini di età compresa tra 2 mesi e 2 anni.

Dovrebbe essere completata almeno 1 settimana prima del viaggio.

Negli adulti 18-65 anni è possibile anche utilizzare una schedula rapida che prevede 2 dosi separate da 7 giorni (giorni 0,7).

Booster a 12 - 24 mesi dal ciclo primario, prima della potenziale nuova esposizione.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

La vaccinazione JE è raccomandata ai viaggiatori che si recano in Aree endemiche per almeno un mese durante la stagione di trasmissione del virus: viaggiatori a lungo termine, ricorrenti o espatriati che probabilmente visiteranno aree rurali o agricole.

Il vaccino dovrebbe anche essere considerato per:

- viaggiatori a breve termine (< 1 mese) in aree endemiche durante il periodo di trasmissione del virus che svolgono attività a rischio, quali trekking, campeggio, pesca e altre attività con una prolungata esposizione all'aperto o che permangono in aree rurali, soprattutto durante l'irrigazione dei terreni agricoli;
- viaggiatori in zone con focolai di epidemia in corso;
- viaggiatori in aree endemiche che sono incerti su specifiche destinazioni, attività o durata del viaggio.

La vaccinazione non è raccomandata per i viaggiatori a breve termine le cui visite saranno limitate alle aree urbane o che soggiornano in periodi al di fuori della stagione di trasmissione del virus.

Encefalite da zecche (TBE)

Infezione e malattia

I virus dell'encefalite da zecche (TBE) è un flavivirus trasmesso all'uomo attraverso il morso di una zecca infetta (specie *Ixodes*), endemico in una regione geografica che si estende dall'Europa occidentale e settentrionale fino all'Asia settentrionale e orientale. Meno comunemente l'infezione è trasmessa attraverso l'ingestione di latte non pastorizzato e prodotti lattiero-caseari provenienti da capre, bovini o ovini infetti. Il virus TBE può essere suddiviso in tre sottotipi principali, europeo, siberiano e dell'Estremo Oriente, che differiscono nella gravità della malattia e nella distribuzione geografica. Circa tre quarti delle infezioni da virus TBE sono asintomatiche. Tra i pazienti che sviluppano sintomi, il periodo di incubazione è tipicamente di 7-14 giorni (intervallo = 2-28 giorni). Per la TBE acquisita per via alimentare, il periodo di incubazione tipico è più breve, solitamente <2 settimane e spesso 2-4 giorni. La presentazione clinica più riconosciuta della TBE è l'infezione del sistema nervoso centrale (meningite asettica, meningoencefalite o meningoencefalomielite) che di solito comporta il ricovero ospedaliero, spesso sequele neurologiche o cognitive permanenti e talvolta la morte (letalità <2% per il sierotipo europeo). La gravità della malattia aumenta con l'età.

Epidemiologia

La TBE è la più importante malattia trasmessa da zecche in Europa centrale e orientale anche se l'epidemiologia varia notevolmente da paese a paese. La TBE è endemica in aree focali dell'Europa e dell'Asia, estendendosi dalla Francia orientale al nord del Giappone e dalla Russia settentrionale all'Albania. In queste aree vengono segnalati ogni anno circa 5.000-10.000 nuovi casi con ampie fluttuazioni annuali. La Russia ha il maggior numero di casi segnalati. La più alta incidenza è stata segnalata dalla Siberia occidentale, dalla Slovenia e dagli Stati baltici (Estonia, Lettonia, Lituania). Altri paesi europei con casi segnalati o aree endemiche note includono Albania, Austria, Bielorussia, Bosnia, Croazia, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Romania, Serbia, Slovacchia, Svezia, Svizzera e Ucraina. In Italia i casi sono concentrati nel Nord-Est, in particolare nella Provincia Autonoma di Trento ove si verifica circa il 50% dei casi nazionali. I paesi asiatici con casi di TBE segnalati o attività del virus includono Cina, Giappone, Kazakistan, Kirghizistan, Mongolia e Corea del Sud.

L'incidenza è tipicamente bassa nei bambini e aumenta con l'età, generalmente con un picco nella fascia di età 60-69 anni per poi diminuire nella fascia di età ≥ 70 anni. La TBE è più comune nei maschi, con tassi di incidenza segnalati spesso 1,5-2 volte superiori rispetto alle femmine, riflettendo probabilmente un rischio maggiore di esposizione alle zecche.

La stagione principale di trasmissione del virus va da aprile a novembre, quando le zecche sono più attive a causa del clima più caldo nell'emisfero settentrionale. Nei paesi europei il picco di

trasmisione si verifica generalmente durante i mesi estivi caldi e umidi, in genere tra giugno e agosto. Tuttavia, nell'Europa centrale e settentrionale, potrebbero verificarsi due picchi, uno in estate e l'altro all'inizio dell'autunno. La maggior parte dei casi si verifica in aree con altitudine <750 m ma negli ultimi 30 anni, la distribuzione geografica del virus sembra essersi espansa in nuove aree ed è stato trovato ad altitudini fino 1.500 m.

Rischio per i viaggiatori

Il rischio di TBE è molto basso per la maggior parte dei viaggiatori. Il rischio complessivo per un viaggiatore non vaccinato in un'area altamente endemica durante la stagione di trasmissione del virus è stato stimato in 1 caso ogni 10.000 persone/mese di esposizione. In Europa, tra i circa 2.000-3.800 casi di TBE segnalati ogni anno nel periodo 2014-2020, una media di 36 casi all'anno ha riguardato viaggiatori. La maggior parte delle infezioni deriva da punture di zecche acquisite in aree boschive. Alcuni viaggiatori corrono un rischio maggiore di infezione in base alla stagione, al luogo, alle attività e alla durata del viaggio. I principali fattori di rischio includono:

- viaggiare durante i mesi primaverili ed estivi più caldi (aprile-novembre);
- partecipare ad alcune attività ricreative all'aperto (ad esempio, escursionismo, campeggio, caccia, pesca, ciclismo, birdwatching, raccolta di funghi, fiori o bacche) negli habitat delle zecche all'interno o ai margini delle aree boschive;
- lavorare in ambienti esterni dove esiste un rischio maggiore di entrare in contatto con zecche infette (ad esempio, agricoltori, forestali, personale militare in addestramento ecc.);
- soggiornare per periodi prolungati o viaggi ripetuti in aree endemiche, sebbene le attività intraprese siano più importanti del tempo trascorso.

Il rischio è trascurabile per le persone che rimangono in aree urbane o non boschive.

Vaccino

Il vaccino disponibile in Italia è costituito da virus intero inattivato (ceppo Neudorfl: sottotipo europeo del virus TBE) prodotto su cellule di fibroblasti di embrione di pollo. È disponibile in:

- una formulazione per uso pediatrico (0,25 ml - 1,2 microgrammi), indicata per l'immunizzazione dei bambini di età compresa tra 1 e 15 anni;
- una formulazione per adulti (0,5 ml - 2,4 microgrammi) indicata per i soggetti di età \geq 16 anni.

L'immunizzazione primaria prevede 3 dosi:

- la prima e la seconda dose devono essere somministrate ad un intervallo di 1-3 mesi;
- nel caso in cui sia necessario raggiungere rapidamente una risposta immunitaria, la seconda dose può essere somministrata due settimane dopo la prima dose. Dopo la somministrazione delle prime due dosi è prevista una sufficiente protezione per la stagione delle zecche in corso;

- la terza dose deve essere somministrata 5-12 mesi dopo la seconda vaccinazione e determina una protezione per almeno 3 anni.

Dosi booster sono previste in caso di persistente esposizione: la prima dose di richiamo deve essere somministrata 3 anni dopo la terza dose. Successive dosi di richiamo devono essere somministrate ogni 5 anni dopo l'ultima dose di richiamo. In generale, nei soggetti di età superiore ai 60 anni gli intervalli per le dosi di richiamo non dovrebbero superare i tre anni. I dati immunologici suggeriscono che la risposta al vaccino TBE è ridotta tra negli adulti di età > 50 anni, in particolare in quelli di età ≥ 65 anni.

Le stime di efficacia vaccinale contro la malattia da sottotipo europeo dopo ≥ 3 dosi sono del 91%-99%. Il vaccino contro la TBE ha un buon profilo di sicurezza, con eventi avversi riportati più comunemente dopo le dosi della serie primaria che dopo una dose di richiamo. Una nota e grave ipersensibilità alle proteine dell'uovo o del pollo (p. es., anafilassi dopo ingestione orale) è una controindicazione alla vaccinazione contro la TBE. La gravidanza non è una controindicazione o precauzione alla vaccinazione. L'infezione da virus TBE può rappresentare un rischio di malattia grave nelle donne in gravidanza; pertanto, i benefici derivanti dalla vaccinazione delle donne gravide quando la probabilità di infezione è elevata probabilmente superano i rischi potenziali.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

La vaccinazione contro la TBE è raccomandata ai viaggiatori che si trasferiscono o viaggiano in un'area in cui la malattia è endemica e che avranno un'ampia esposizione alle zecche a causa delle attività all'aperto e dell'itinerario pianificati. Un'esposizione estesa può essere presa in considerazione in base alla durata del viaggio e alla frequenza dell'esposizione e potrebbe includere anche viaggiatori a breve termine (ad esempio, <1 mese) con esposizione giornaliera o frequente o viaggiatori a lungo termine con esposizione regolare (ad esempio, alcune volte al mese) ad ambienti che potrebbero ospitare zecche infette.

La vaccinazione può essere presa in considerazione nei viaggiatori che potrebbero essere impegnati in attività all'aperto in aree in cui è probabile la presenza di zecche: la decisione di raccomandare la vaccinazione dovrebbe essere basata su una valutazione delle attività e dell'itinerario pianificati, della percezione del rischio da parte del viaggiatore e dei fattori di rischio individuali: il rischio di malattia grave è più elevato nei soggetti anziani di età ≥ 60 anni e in quelli con immunocompromissione.

Altre considerazioni sul rapporto rischio-beneficio dovrebbero includere la disponibilità di un vaccino efficace, la bassa probabilità di SAE dopo la vaccinazione, e la probabilità di viaggi futuri in aree in cui la TBE è endemica.

Dengue

Infezione e malattia

La dengue è una malattia febbrale acuta causata dall'infezione da uno qualsiasi di 4 virus strettamente correlati: virus della Dengue: DENV1-4. Sono virus a RNA a filamento singolo membri del genere Flavivirus nella famiglia flaviviridae. I 4 sierotipi (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) condividono antigeni strutturali, ma sono sierologicamente e geneticamente distinti.

L'infezione da un sierotipo conferisce immunità a lungo termine nei confronti di quel virus, ma induce solo una protezione di breve durata nei confronti degli altri virus della dengue. Una persona può essere infettata da ciascun sierotipo per un totale di quattro infezioni durante la sua vita.

Sebbene forme cliniche gravi possano verificarsi anche durante la prima, terza o quarta infezione, il rischio di malattia grave è maggiore durante una seconda infezione da DENV.

La trasmissione del DENV avviene quasi sempre attraverso la puntura di zanzare infette della specie Aedes, principalmente Ae. aegizi e Ae. albopictus. Poiché nell'uomo la viremia dura circa 7 giorni è possibile la trasmissione per via ematica attraverso l'esposizione a sangue, organi o altri tessuti infetti.

Si stima che circa il 40%-80% delle infezioni da DENV sia asintomatica. La dengue sintomatica si presenta più comunemente come una malattia febbrale acuta aspecifica, da lieve a moderata. Meno del 5% dei pazienti affetti da dengue sviluppa una malattia grave e pericolosa per la vita complicata da shock, sanguinamento o grave danno d'organo. L'età e le comorbilità sono fattori di rischio per la dengue grave, ma le infezioni secondarie eterotipiche sono il fattore più importante associato alla dengue grave.

Epidemiologia

La dengue è endemica in tutte le zone tropicali e subtropicali ed è presente in più di 100 paesi con circa 3,8 miliardi di persone, ovvero circa il 53% della popolazione mondiale, che vivono in aree a rischio di trasmissione. La maggior parte di queste aree si trova in Asia, Africa e nelle Americhe. Si stimano 100-400 milioni di infezioni sintomatiche da DENV all'anno. Le aree a maggior rischio dengue sono disponibili sul sito del CDC all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html>

Rischio per i viaggiatori

L'incidenza della dengue tra i viaggiatori ai tropici è aumentata negli ultimi anni e si prevede che il peso della malattia continuerà a crescere nell'Africa sub-sahariana, in America Latina e in Asia.

Sebbene la distribuzione geografica della dengue sia simile a quella della malaria, la dengue rappresenta un rischio maggiore nelle aree urbane e residenziali. Il rischio aumenta con la durata

del viaggio e con l'incidenza della malattia nel paese di destinazione (p. es., durante le epidemie locali o la stagione delle piogge).

Vaccini

Dei due vaccini autorizzati in Italia (CYD-TDV e TAK-003), solo TAK-003 è commercializzato, con possibilità di utilizzo nell'ambito della medicina dei viaggi.

TAK-003 è un vaccino tetravalente vivo attenuato prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante. È strutturato sulla base del sierotipo 2 (DENV-2), che rappresenta la 'spina dorsale' genetica del vaccino, e tramite la tecnologia ricombinante è in grado di garantire l'immunizzazione contro tutti e quattro i sierotipi del virus: geni di proteine di superficie sierotipo-specifiche ingegnerizzati nella struttura del DENV-2. È indicato a partire dai 4 anni di età anche nei soggetti che non hanno avuto una precedente esposizione al virus e senza la necessità di dover eseguire un test pre-vaccinale. Si somministra in 2 dosi per via sottocutanea (0 e 3 mesi). È controindicato nelle condizioni di grave immunocompromissione.

CYD-TDV, invece è indicato in soggetti di età compresa tra 6 e 45 anni con precedente infezione da virus dengue accertata mediante test. Non è raccomandato per l'uso nei viaggiatori che vivono in aree non endemiche con bassa probabilità di aver avuto una precedente infezione e che soltanto occasionalmente viaggiano verso aree endemiche. Nelle persone che non sono già state infettate dal DENV, il vaccino CYD-TDV può aumentare il rischio di malattia grave e di ricovero ospedaliero se la persona contrae la dengue dopo la vaccinazione. È un vaccino tetravalente vivo attenuato prodotto in cellule Vero mediante tecnologia del DNA ricombinante. Si somministra in 3 dosi per via sottocutanea a intervalli di 6 mesi. È controindicato nelle condizioni di grave immunocompromissione.

Raccomandazioni per l'immunizzazione dei viaggiatori

Il vaccino TAK-003 è utilizzabile in tutti i soggetti di età \geq 4 anni, sieropositivi e sieronegativi per dengue, quindi senza bisogno di effettuare in precedenza alcun test sierologico.

- Il vaccino non è raccomandato routinariamente a tutti i viaggiatori.
- Il vaccino può essere raccomandato per viaggi di almeno 3 settimane e/o viaggi ricorrenti in aree endemiche o con epidemia in atto, soprattutto per i viaggiatori già sieropositivi per dengue.
- Il vaccino può comunque essere preso in considerazione per tutti i viaggiatori diretti in aree endemiche o con epidemia in atto, indipendentemente dallo status sierologico (informando adeguatamente il viaggiatore che l'efficacia è inferiore nel sieronegativo rispetto al sieropositivo).

- Se non fosse possibile completare il ciclo vaccinale di due dosi prima della partenza, è comunque raccomandabile la somministrazione almeno della prima dose, ricordando al viaggiatore che per l'inizio della protezione sono necessarie due settimane.
- La seconda dose non eseguita prima della partenza va effettuata **non prima** di tre mesi e auspicabilmente **entro** 12 mesi dalla prima.

Principali riferimenti bibliografici

Capitolo 1

- Ministero della Salute. Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025. Gazzetta Ufficiale il 21 agosto 2023 (G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023).
- Regione Marche. DGR 458/2017: Adeguamento dell'offerta vaccinale nella Regione Marche in relazione al recepimento del nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 - Direttive alle Aziende del S.S.R.
- Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarneri V, Lodi L, Canessa C, Indolfi G, Giovannini M, Napoletano G, Russo F, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014–2018). *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):469. doi: 10.3390/vaccines8030469.
- Zafack JG, Bureau A, Skowronski DM, De Serres G. Adverse events following immunisation with four-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): interaction with co-administration of routine infant vaccines and risk of recurrence in European randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019 May 19;9(5):e026953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026953.
- Giuffrida S, Seta G, Gurnari A, Fiasca F, Marchetti F. Insights and expectations of healthcare professionals on the implementation of the updated pediatric regional immunization Calendar in Calabria, Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 15;19(3):2275475. doi: 10.1080/21645515.2023.2275475.
- McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents. *Clin Infect Dis*. 2021 Jul 1;73(1):e233-e237. doi: 10.1093/cid/ciaa1636.
- Boccalini S, Bechini A, Sartor G, Paolini D, Innocenti M, Bonanni P, Panatto D, Lai PL, Zangrillo F, Marchini F, Lecini E, Iovine M, Amicizia D, Landa P. Health Technology Assessment (HTA) del vaccino anti-meningococco B (Trumenba®) per gli adolescenti in Italia [Health Technology Assessment of meningococcal B vaccine (Trumenba®) in adolescent in Italy]. *J Prev Med Hyg*. 2019 Dec 19;60(3 Suppl 2):E1-E94. Italian. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3s2. PMID: 32047867; PMCID: PMC7007189.
- Boccalini S, Zanella B, Landa P, Amicizia D, Bechini A, Innocenti M, Iovine M, Lecini E, Marchini F, Paolini D, Sartor G, Zangrillo F, Lai PL, Bonanni P, Panatto D. Why the Anti-Meningococcal B Vaccination during Adolescence Should Be Implemented in Italy: An Overview of Available Evidence. *Microorganisms*. 2020 Oct 29;8(11):1681. doi: 10.3390/microorganisms8111681.
- Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>.

Capitolo 2

- Ministero della Salute. Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025. Gazzetta Ufficiale il 21 agosto 2023 (G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023).
- Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarneri V, Lodi L, Canessa C, Indolfi G, Giovannini M, Napoletano G, Russo F, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014–2018). *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):469. doi: 10.3390/vaccines8030469.
- Zafack JG, Bureau A, Skowronski DM, De Serres G. Adverse events following immunisation with four-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): interaction with co-administration of routine infant vaccines and risk of recurrence in European randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019 May 19;9(5):e026953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026953.
- Giuffrida S, Seta G, Gurnari A, Fiasca F, Marchetti F. Insights and expectations of healthcare professionals on the implementation of the updated pediatric regional immunization Calendar in Calabria, Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 15;19(3):2275475. doi: 10.1080/21645515.2023.2275475.

- Ministero della Salute. Circolare 12781 del 21/04/2023. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024.
- Regione Marche. Circolare Regionale n. 18814 del 27/9/2023. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024 - Indicazioni operative regionali.
- Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:103-108. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>.
- Costantino C, Rizzo C, Rosselli R, Battista T, Conforto A, Cimino L, Poscia A, Fiacchini D. Ten Actions to Counteract Vaccine Hesitancy Suggested by the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine, and Public Health. Vaccines (Basel). 2022 Jun 27;10(7):1030. doi: 10.3390/vaccines10071030.
- Decisione della Commissione Europea dell'11 marzo 2024, che modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano "Prevenar 20 - vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (20-valente, adsorbito)", rilasciata con la decisione C(2022)988(final).
- Ministero della Salute. Circolare n 9486 del 27/03/2024. OGGETTO: Misure di prevenzione e immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (VRS).

Capitolo 3

- Ministero della Salute. Piano nazionale prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025. Gazzetta Ufficiale il 21 agosto 2023 (G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023).
- Regione Marche. DGR 458/2017: Adeguamento dell'offerta vaccinale nella Regione Marche in relazione al recepimento del nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 - Direttive alle Aziende del S.S.R.
- Regione Marche. DGR 74/2020: Modifica della DGR 458/2017 concernente "Adeguamento dell'offerta vaccinale nella Regione Marche in relazione al recepimento del nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 - Direttive alle Aziende del S.S.R".
- Regione Marche. DGR 624/2022: Modifica della DGR 458/2017 concernente "Adeguamento dell'offerta vaccinale nella Regione Marche in relazione al recepimento del nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 - Direttive alle Aziende del S.S.R". Aggiornamento del Calendario Vaccinale e dell'offerta della vaccinazione contro l'Herpes Zoster nella Regione Marche.
- Regione Marche. Nota ARS 10887 del 05/10/2022: Aggiornamenti sull'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica negli adulti della Regione Marche.
- Ministero della Salute. Impatto dell'emergenza COVID-19 sulle attività di vaccinazione – analisi del fenomeno e raccomandazioni operative. Circ. Min. n. 0025631-30/07/2020-DGPRE-DGPRE-P.
- Decisione della Commissione Europea dell'11 marzo 2024, che modifica l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano "Prevenar 20 - vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (20-valente, adsorbito)", rilasciata con la decisione C(2022)988(final).
- Bonanni P, Angelillo IF, Villani A, Biasci P, Scotti S, Russo R, Maio T, Vitali Rosati G, Barretta M, Bozzola E, et al. Maintain and increase vaccination coverage in children, adolescents, adults and elderly people: let's avoid adding epidemics to the pandemic: appeal from the board of the vaccination calendar for life in Italy: maintain and increase coverage also by re-organizing vaccination services and reassuring the population. Vaccine. 2021;39(8):1187-89. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.024.
- Poscia A, Paolorossi G, Collamati A, Costantino C, Fiacchini D, Angelini C, Bernabei R, Cimini D, Icardi G, Siddi A, Silenzi A, Spadea A, Vetrano DL. Enhancing routine immunization efforts for older adults and frail individuals: Good practices during the SARS-CoV-2 pandemic in Italy. Hum Vaccin Immunother. 2024 Dec 31;20(1):2330152. doi: 10.1080/21645515.2024.2330152. Epub 2024 Mar 27.

Capitolo 4

- ACIP Updates: Recommendations for Use of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children — United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023;72:1072. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7239a5>.
- Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, et al. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. MMWR Recomm Rep 2023;72 (No. RR-3):1-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7203a1>.

- Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General Best Practice Guidelines for Immunization. [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf]. Accessed on 20.11.2023.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hall E., Wodtke A.P., Hamborsky J., et al., eds. 14th ed. Washington, D.C. Public Health Foundation, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html#timing> Accessed on 20.11.2023.
- Immunize.org How to Administer Multiple Intramuscular Vaccines to Adults During One Visit, <https://www.immunize.org/catg.d/p2030.pdf>.
- Ministero della Salute. Circolare n. 30088 del 27 settembre 2023 “Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19”.
- Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:103–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>.
- Anderson et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged \geq 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR / January 21, 2022 / Vol. 71 / No. 3.
- McKay et al. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: A systematic review. CID 2020;71(7):e125–34.
- Neil R. Meredith, Edward P. Armstrong, Cost-effectiveness of herpes zoster vaccines in the U.S.: A systematic review, Preventive Medicine Reports, Volume 29, 2022, 101923, ISSN 2211-3355, <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101923>.
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. CDC. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013;62(No. RR-04):1–34.
- CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007;56(No. RR-4).
- Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-5):1–38.
- Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69 (No. RR-9):1–41.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html> accesso in data 29.11.2023.
- Istituto Superiore di Sanità. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Quinta edizione - Febbraio 2018. A cura di Giovanni Gallo, Rosanna Meli, Elisa Ros e Antonietta Filia. Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 23 marzo 2018.
- Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-andadolescent-opportunistic-infection>.
- IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58(3):e44-100.
- Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, Bartalesi F, Santini MG, Baretti S, Bonito C, Zini P, Mechi MT, Niccolini F, Magistri L, Pulci MB, Boccalini S, Bechini A. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. Hum Vaccin Immunother. 2017 Feb;13(2):359-368. doi: 10.1080/21645515.2017.1264797.
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook, Australian Government Department of Health and Aged Care, Canberra, 2022, immunisationhandbook.health.gov.au.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:39-52.
- Lorry G. Rubin; Blake Papsin; Cochlear Implants in Children: Surgical Site Infections and Prevention and Treatment of Acute Otitis Media and Meningitis. Pediatrics (2010) 126 (2): 381–391. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1427>.

Capitolo 5

- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. CDC. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013;62(No. RR-04):1–34. PMID:23760231.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/publichealth/services/canadian-immunization-guide.html>.
- Sassano M, Barbara A, Grossi A, Poscia A, Cimini D, Spadea A, Zaffina S, Villari P, Ricciardi W, Laurenti P, Boccia S. La vaccinazione negli operatori sanitari in Italia: una revisione narrativa di letteratura. Vaccination among healthcare workers in Italy: a narrative review]. Ig Sanita Pubbl. 2019 Mar-Apr;75(2):158-173.
- Ministero della Salute. Circolare n.14381 del 9 maggio 2017 “Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione”.
- Ministero della Salute. Circolare n. 30088 del 27 settembre 2023 “Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19”.
- Ministero della Salute. Circolare n. 12781 del 21 aprile 2023 “Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024”.

Capitolo 6

- Ministero della Salute. Circolare n. 33045 del 12/11/2019: Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza. Aggiornamento novembre 2019.
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. CDC. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013;62(No. RR-04):1–34. PMID:23760231.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/publichealth/services/canadian-immunization-guide.html>.
- Ministero della Salute. Circolare n.14381 del 9 maggio 2017 “Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione”.
- Ministero della Salute. Circolare n. 30088 del 27 settembre 2023 “Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19”.
- Ministero della Salute. Circolare n. 12781 del 21 aprile 2023 “Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2023-2024”.

Capitolo 7

- Ministero della Salute. Circolare n. 33045 del 12 novembre 2019: Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza. Aggiornamento novembre 2019.
- McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. CDC. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013;62(No. RR-04):1–34. PMID:23760231.
- Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. MMWR Recomm Rep 2020;69 (No. RR-5):1–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6905a1>.
- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018;67 (No. RR-1):1–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/publichealth/services/canadian-immunization-guide.html>.
- Ministero della Salute. Circolare n. 1174 del 15 gennaio 2018: SCHEMA 2018 PER IL RECUPERO DEI MINORI INADEMPIENTI.
- Ministero della Salute. Circolare n. 20024 del 3 luglio 2018 “Indicazioni in merito alla vaccinazione anti-tetanica”.
- Ministero della Salute. Circolare n.14381 del 9 maggio 2017 “Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione”.

- Ministero della Salute. Circolare n. 30088 del 27 settembre 2023 "Indicazioni e raccomandazioni per la campagna di vaccinazione autunnale/invernale 2023/2024 anti COVID-19".

Capitolo 8

- CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>.
- Goodluck Nchasi, et coll. *Measles outbreak in sub-Saharan Africa amidst COVID-19: A rising concern, efforts, challenges, and future recommendations*. Annals of Medicine and Surgery. Volume 81, September 2022, 104264.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>.
- World Health Organization (WHO). Global Polio Eradication Initiative: <https://polioeradication.org/>.
- Ministero della Salute. Circolare n. 18004 del 14/06/2019. Diffusione internazionale di poliovirus: aggiornamento delle Raccomandazioni Temporanee dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.
- Lisa Chang, Bryan Chang Wei Lim, Gerard T Flaherty, Joseph Torresi. *Travel vaccination recommendations and infection risk in HIV-positive travellers*. Journal of Travel Medicine, Volume 26, Issue 6, 2019, taz034, <https://doi.org/10.1093/jtm/taz034>.
- Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022–23 Influenza Season*. MMWR Recomm Rep 2022;71(No. RR-1):1–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7101a1>.
- Istituto Superiore di Sanità. *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*. Quinta edizione - Febbraio 2018. A cura di Giovanni Gallo, Rosanna Mel, Elisa Ros e Antonietta Filia. Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità del 23 marzo 2018.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hall E., Wodz A.P., Hamborsky J., et al., eds. 14th ed. Washington, D.C. Public Health Foundation, 2021.
- Ministero della Salute. Circolare n.14381 del 9 maggio 2017 "Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione".
- Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. *Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020*. MMWR Recomm Rep 2020;69(No. RR-5):1–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6905a1>.
- British HIV Association. *British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015*. HIV Medicine (2016),17(Suppl. 3), s2--s81. DOI: 10.1111/hiv.12424.
- Jackson BR, Iqbal S, Mahon B. *Updated Recommendations for the Use of Typhoid Vaccine — Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015*. MMWR. 2015;64(11):305-308. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/typhoid.html>.
- Collins JP, Ryan ET, Wong KK, et al. Cholera Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2022. MMWR Recomm Rep 2022;71(No. RR-2):1–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7102a1>.
- Ministero della Salute. Circolare n. 051397 del 23/12/2022. COLERA – SITUAZIONE GLOBALE.
- Australian Technical Advisory Group on Immunisation- external site (ATAGI). The Australian Immunisation Handbook provides clinical advice for health professionals on the safest and most effective use of vaccines in their practice. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/>.
- Katherine L. O'Brien, Terry Nolan, and , on behalf of the SAGE WG on Rabies. The WHO position on rabies immunization – 2018 updates. Vaccine. 2019 Oct 3; 37(Suppl 1): A85–A87. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.014.
- Rao AK, Briggs D, Moore SM, et al. Use of a Modified Preexposure Prophylaxis Vaccination Schedule to Prevent Human Rabies: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:619–627. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7118a2>.
- Hills SL, Walter EB, Atmar RL, Fischer M. Japanese Encephalitis Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2019;68(No. RR-2):1–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6802a1>.
- Hills SL, Poehling KA, Chen WH, Staples JE. Tick-Borne Encephalitis Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. MMWR Recomm Rep 2023;72(No. RR-5):1–29. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7205a1>.

- WHO Countries with risk of yellow fever transmission and countries requiring yellow fever vaccination (November 2022) [https://www.who.int/publications/m/item/countries-with-risk-of-yellow-fever-transmission-and-countries-requiring-yellow-fever-vaccination-\(november-2022\)](https://www.who.int/publications/m/item/countries-with-risk-of-yellow-fever-transmission-and-countries-requiring-yellow-fever-vaccination-(november-2022)).
- CDC Yellow Book 2024: Health Information for International Travel Sez. 2, cap. 5 Yellow Fever Vaccine & Malaria Prevention Information, by Country <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/preparing/yellow-fever-vaccine-malaria-prevention-by-country>.
- CDC. Travelers' Health (pagina web): <https://wwwnc.cdc.gov/travel/>.
- CDC Yellow Book 2024 (versione online): Health Information for International Travel <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/japanese-encephalitis>.
- <https://www.simvim.org/indicazioni-per-lutilizzo-del-vaccino-contro-la-dengue/>.