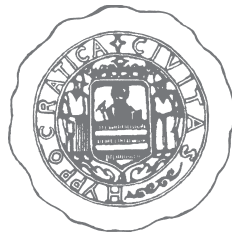


Rivista Scientifica

Igiene e Sanità Pubblica



*La sicurezza igienica del latte in polvere
per la prima infanzia nella realtà ospedaliera*

Competenze infermieristiche in cure palliative

*Somministrazione contemporanea
dei vaccini nella pratica clinica*

In evidenza in questo numero

Somministrazione contemporanea dei vaccini nella pratica clinica

Federica Brosio, Gian Loreto D'Alò¹, Valeria Baccello, Elisa Terracciano¹,
Elisabetta Franco², Giovanni Gabutti³

Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Ferrara

¹ Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Roma
"Tor Vergata"

² Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

³ Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara

Parole chiave: Co-somministrazione; Vaccini; Pratica Clinica; Sicurezza.

Riassunto La somministrazione di vaccini in combinazione o in co-somministrazione è una pratica sicura ed efficace, i cui vantaggi superano gli svantaggi. Possibili variazioni individuali per il completamento della schedula vaccinale, che possono essere necessarie nella pratica clinica, vanno valutate caso per caso dagli operatori, i quali per effettuare co-somministrazioni non routinarie potranno basarsi sulle schede tecniche dei singoli vaccini e sulle nuove evidenze disponibili.

Vaccine co-administration in clinical practice

Key words: Vaccine; Evidence-Based Practice; Co-administration; Safety.

Summary Vaccines are biological products designed to induce a protective immune response, mimicking natural infection without the development of disease and / or complications. Combined vaccine administration and vaccines co-administration is a safe and effective practice, the benefits of which outweigh the disadvantages.

The operators should assess individual variations for the completion of the vaccination schedule, which may be necessary in clinical practice, case by case.

Often there are myths to dispel, such as fears about the overload of the immune system, the remora to do more injections in the same session, excessive reactogenicity and some false contraindications.

The operators, in order to resolve their doubt in performing non-routine co-administrations, can rely on the Summary of Product Characteristics (SPC) of the individual vaccines and on the new available evidence.

Aspetti generali sulle vaccinazioni e sui diversi tipi di vaccini

I vaccini sono prodotti biologici progettati per indurre una risposta immunitaria protettiva, mimando l'infezione naturale senza lo sviluppo di malattia e/o complicanze¹. Il vaccino ideale dovrebbe essere sicuro, ben tollerato, efficace, economico e facile da somministrare.² Ogni anno, i vaccini prevengono oltre 2,5 milioni di decessi infantili a livello globale³.

I vaccini vengono classificati in base al tipo di antigene contenuto e si possono suddividere in due gruppi principali: vivi attenuati e inattivati.

I vaccini vivi attenuati sono costituiti da virus o batteri che durante la fase di produzione hanno mantenuto la capacità di replicarsi e elicitarne immunità, ma non quella di indurre la malattia che solitamente correla con l'infezione da agente "selvaggio". La stimolazione del sistema immunitario è simile a quanto consegue all'infezione naturale e questi vaccini, proprio perché caratterizzati dalla replica dell'agente somministrato, conferiscono solitamente un'immunità più duratura e più ampia rispetto ad altri tipi di vaccino. I vaccini vivi attenuati solitamente inducono immunità nella maggior parte dei casi già con la prima dose, ad eccezione di quelli somministrati per via orale. Tuttavia, è prassi consolidata prevedere schedule vaccinali a due dosi, per il recupero dei soggetti che eventualmente non hanno risposto alla prima somministrazione. Una criticità insita nella natura di questo tipo di vaccini correla con la teorica possibilità che l'agente vaccinale attenuato reverta, cioè ritorni alla sua forma originale patogena, come ad esempio documentato con il vaccino antipoliomielite orale (1 caso di poliomielite ogni 750.000 prime dosi e 1 caso di polio ogni 1.500.000 dosi successive). L'immunità conferita da un vaccino vivo attenuato potrebbe anche essere inficiata a causa dell'interferenza di anticorpi preesistenti, (ad esempio anticorpi di origine materna, immunoglobuline o trasfusioni di derivati ematici). I vaccini vivi ed attenuati non sono generalmente indicati nelle donne in gravidanza, mentre il loro utilizzo nei soggetti immunodepressi deve essere valutato in base alla natura e al livello dell'immunodepressione e a un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio. I vaccini inattivati possono essere composti da virus o batteri interi uccisi o da loro parti. I vaccini costituiti da componenti di microrganismo sono a base di proteine o di polisaccaridi e includono i tossoidi (tossina batterica inattivata), i vaccini a subunità, quelli frammentati e quelli prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante (epatite B e papilloma). Questi vaccini non possono causare la malattia naturale e pertanto possono essere generalmente somministrati anche a soggetti immunodepressi. Il potere immunogeno di un vaccino inattivato è generalmente inferiore a quello che si otterrebbe con un analogo vaccino vivo; l'ottimizzazione

della risposta immune (in termini qualitativi e quantitativi) in questo caso può essere ottenuto utilizzando adiuvanti e/o schedule vaccinali a più dosi. Gli antigeni inattivati sono meno influenzati da eventuali anticorpi circolanti rispetto agli agenti vivi e per questo motivo possono essere utilizzati già nei primi mesi di vita.

Nell'ambito dei vaccini inattivati, i vaccini polisaccaridici presentano alcune caratteristiche peculiari. Infatti, inducono una risposta immunitaria limitata, indipendente dalle cellule T e pertanto non sono efficaci nei bambini di età inferiore ai 2 anni, a causa dell'imaturità del sistema immunitario. Inoltre, non inducono memoria immunologica: dosi ripetute dello stesso antigene non hanno effetto booster. Questi limiti dei vaccini polisaccaridici possono essere superati attraverso il processo di coniugazione, in cui il polisaccaride è coniugato con una molecola proteica (carrier). La coniugazione modifica la risposta immunitaria da T-indipendente a T-dipendente, con un aumento dell'immunogenicità, l'induzione della memoria immunitaria e un effetto sullo stato di portatore. In tutti i vaccini, oltre agli antigeni immunizzanti, possono essere presenti altre componenti come conservanti, additivi, adiuvanti e tracce di residui di produzione.^{4,5}

La tabella 1 riporta i principali vaccini disponibili suddivisi in base al tipo di formulazione (tabella 1).

Tabella 1 - Tipologie di vaccini disponibili⁵

Tipo di Vaccino	Vaccini Disponibili
Vivo attenuato	morbillo, parotite, rosolia, poliomielite, varicella, zoster, febbre gialla, rotavirus, influenza (intranasale), tifo (Ty21a)
Inattivati a cellule intere	poliomielite, epatite A, rabbia, colera
Vaccini frazionati a subunità	influenza, pertosse acellulare
Tossoidi	difterite, tetano
Polisaccaridici	meningococco (C e ACWY), pneumococco 23-valente, tifo parenterale
Polisaccaridici coniugati	pneumococco 13-valente, Hib, meningococco (C e ACWY)
Tecnica DNA ricombinante	epatite B, HPV
Reverse vaccinology	meningococco B

Basi epidemiologiche, obiettivi e strategie di vaccinazione

L'epidemiologia fornisce dati sulla distribuzione e sui determinanti delle patologie, supportando lo sviluppo dei vaccini. A seguito dell'introduzione di un nuovo vaccino è necessario monitorare il quadro epidemiologico, per verificare l'impatto che esso

esercita sull'agente patogeno (in termini di pressione immunologica), le coperture vaccinali raggiunte e la sicurezza del vaccino stesso.

La sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino è necessaria per:

- determinare i fattori di rischio per le malattie trasmissibili;
- prevenire e contenere i focolai di infezione e monitorare gli eventi avversi dopo l'immunizzazione;
- monitorare i progressi verso il raggiungimento di obiettivi dei programmi di controllo della malattia;
- fornire informazioni aggiornate per contribuire allo sviluppo di linee guida basate sull'evidenza.

Determinare l'impatto (*burden*) della malattia è importante per stabilire le strategie e le priorità di immunizzazione. Il *burden* della malattia include: la morbosità, l'età o il gruppo di soggetti più colpito, la gravità della malattia (in termini di giornate lavorative perse, complicanze, ospedalizzazioni o decessi) e i fattori di rischio. In base a questi fattori vengono elaborati i programmi vaccinali finalizzati a garantire la protezione individuale e di gregge (*herd immunity*).⁴ L'*herd immunity* si instaura al raggiungimento di elevate coperture vaccinali che permettono la protezione anche degli individui suscettibili non vaccinati grazie alla diminuita circolazione dell'agente patogeno.⁶

Gli obiettivi perseguibili attraverso la vaccinazione sono:

- Controllo, ovvero la riduzione della morbosità o della mortalità della patologia.
- Eliminazione, ossia la scomparsa della malattia (ma non dell'agente che la determina).
- Eradicazione, ovvero l'azzeramento permanente dell'incidenza mondiale (scomparsa della malattia e dell'agente che la determina).

Nei casi di controllo e di eliminazione, una volta raggiunti tali obiettivi è necessario porre in atto misure di intervento continuo per poterli mantenere, mentre all'eradicazione può seguire la sospensione degli interventi specifici (ad esempio, sospensione della vaccinazione antivaiolo).⁷

L'eliminazione e l'eradicazione sarebbero gli obiettivi ideali, ma sono perseguibili solo quando si creano determinate condizioni, in particolare quando l'uomo è l'unico serbatoio dell'infezione, è disponibile un vaccino sicuro ed efficace, l'immunità è permanente, la malattia è facilmente diagnosticabile e non ha fasi latenti.⁸ È inoltre da tenere in considerazione, perché siano attuabili questi obiettivi, la disponibilità di risorse operative ed economiche.⁷

In base agli obiettivi perseguibili, è necessario pianificare le strategie adeguate da mettere in atto per poterli raggiungere.

Tali strategie di vaccinazione vengono formulate sulla base dell'epidemiologia della malattia infettiva e degli obiettivi condivisi a livello internazionale e nazionale di cui i programmi di immunizzazione devono tener conto.⁹

Le strategie variano in base all'obiettivo del programma di vaccinazione, che può essere diretto a gruppi a rischio definiti o a tutta la popolazione. La vaccinazione dei soli gruppi a rischio costituirebbe un'ottimizzazione delle risorse, garantendo un elevato tasso di eventi evitati per numero di dosi somministrate. D'altra parte, ciò non è sempre perseguibile, poiché spesso non è possibile stabilire gruppi a rischio ben definiti, o non vi sono particolari condizioni di rischio predisponenti per la patologia stessa; in più si deve tenere in considerazione la possibilità di non riuscire a identificare o raggiungere tutti i soggetti. Per questi motivi è preferibile prevedere una vaccinazione estensiva con l'obiettivo di conseguire e mantenere elevati tassi di copertura vaccinale. Solo in questo modo, infatti, è possibile ottenere la protezione indiretta (*herd immunity*).¹⁰ L'implementazione di un intervento vaccinale, anche con il raggiungimento e mantenimento di elevati tassi di copertura, non esime dal doverlo integrare con ulteriori interventi. Tra questi si annoverano il “*catch-up*”, ossia il recupero dei non vaccinati, il “*keep-up*”, ovvero l'immunizzazione di routine dei nuovi nati, ed il “*follow-up*”, cioè il monitoraggio continuo e costante. Fondamentale è la sorveglianza che permette di rilevare eventuale trasmissione di agenti patogeni, di identificarne le cause e di indirizzare gli interventi correttivi, ad esempio vaccinando i contatti (*mop-up*).⁸

Il Calendario Vaccinale

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 deriva dall'European Vaccine Action Plan (EVAP) 2015-2020, che a sua volta rappresenta la contestualizzazione europea del Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011-2020 dell'OMS e si sviluppa sull'eredità del precedente PNPV 2012-2014, con cui condivide l'obiettivo di armonizzare le strategie vaccinali da attuare in Italia e garantire sia la protezione individuale che quella collettiva.

Nel 2017 in Italia è entrata in vigore la legge 31 luglio 2017, n. 119 che rende obbligatorie, per i minori di età compresa tra zero e sedici anni, 10 vaccinazioni. In base al Calendario vaccinale nazionale relativo a ciascuna coorte di nascita, sono ob-

bligatorie la vaccinazione anti-poliomielitica, anti-difterica, anti-tetanica, anti-epatite B, anti-pertosse, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, anti-morbillo - parotite - rosolia, e anti-varicella. Sono raccomandate e offerte gratuitamente, in base al Calendario vaccinale relativo a ciascuna coorte di nascita le vaccinazioni anti-meningococcica B, anti-meningococcica C, anti-pneumococcica (entrambi con vaccini coniugati) e anti-rotavirus. L'obbligatorietà delle vaccinazioni anti morbillo - parotite - rosolia e anti-varicella sarà poi rivalutata a tre anni dall'entrata in vigore della legge, in base ai dati delle coperture.¹¹

Il PNPV 2017-2019 contiene il calendario vaccinale, include sia le vaccinazioni offerte in maniera attiva e gratuita che gli interventi vaccinali destinati a particolari categorie a rischio (per patologia, per esposizione professionale, per eventi occasionali). Il calendario vaccinale rappresenta di fatto la successione cronologica con cui devono essere effettuate tutte le vaccinazioni, sia obbligatorie che raccomandate, per ciascuna età a partire dall'infanzia fino alla senescenza. Esso rappresenta uno strumento pratico fondamentale per attuare le strategie vaccinali e conseguire gli obiettivi prefissati. Esso deve essere aggiornato sulla base della disponibilità di nuovi vaccini e dell'evoluzione della situazione epidemiologica.

Il calendario vaccinale viene formulato in base all'epidemiologia della patologia, ovvero si deve tenere in considerazione l'età di esposizione al rischio, le complicanze che la patologia causa in funzione dell'età di acquisizione e gli eventuali effetti avversi che il vaccino può causare a seconda dell'età; bisogna considerare, inoltre, i cambiamenti epidemiologici ottenuti grazie ai programmi di vaccinazione già in atto. Per la costruzione del calendario vaccinale è necessario effettuare alcune valutazioni sul piano immunologico, in particolare sulla maturità del sistema immunitario, sulla presenza di anticorpi materni, sugli intervalli e il numero di dosi necessari per ottenere una risposta protettiva e sulla durata di tale risposta e infine sull'eventuale interferenza tra gli antigeni vaccinali somministrati. Da ultimo, si deve considerare il punto di vista pratico, ovvero è necessario rivedere l'organizzazione dei servizi vaccinali in modo da far fronte al numero di vaccini inseriti nel calendario, tenendo conto anche della disponibilità di vaccini combinati e della possibilità della co-somministrazione.

Il PNPV 2017-2019 raccomanda alcune vaccinazioni da eseguire durante il primo anno di vita attraverso i cicli di base che richiederanno poi, in alcuni casi, una o più dosi di richiamo negli anni successivi. Dal punto di vista operativo, la somministrazione dei diversi vaccini utilizzabili sia nella prima infanzia che nelle età successive

può avvenire grazie all'uso dei vaccini combinati o al ricorso alla co-somministrazione. Ad esempio, nei primi mesi di vita il calendario vaccinale prevede due dosi (al 3° e 5° mese di età) delle vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Hib e epatite B, utilizzando il vaccino combinato chiamato comunemente esavalente e simultaneamente, ma in sede anatomica diversa, il vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente in co-somministrazione. Nelle stesse sedute può essere co-somministrato per via orale il vaccino rotavirus (2 o 3 dosi in funzione del vaccino utilizzato).

Durante il primo anno di vita sono raccomandate per tutti i nuovi nati anche le 3 dosi iniziali del vaccino anti-meningococco B; poiché la co-somministrazione del vaccino anti-meningococcico B con altri prodotti determina un aumento della frequenza di febbre di grado moderato/elevato, è opportuno somministrarlo in una seduta vaccinale dedicata e non in co-somministrazione con altri vaccini. A partire dai 6 mesi di vita è raccomandata, inoltre, la vaccinazione anti-influenzale per i bambini appartenenti a gruppi a rischio.

Il secondo anno di vita è il periodo in cui si esegue la terza dose del vaccino esavalente (11°-13° mese di vita) e la dose di richiamo della vaccinazione anti-pneumococcica coniugata in co-somministrazione; si conclude infine il ciclo anti-meningococcico B, con la quarta dose del vaccino (o terza dose, nel caso di schedula a 3 dosi). Sono, inoltre, raccomandate la vaccinazione morbillo-parotite-rosolia (MPR) e varicella (13°-15° mese), somministrate mediante vaccino combinato quadrivalente MPRV oppure tramite vaccino trivalente MPR e monovalente varicella in diversa sede anatomica. Anche la vaccinazione anti-meningococcica C oppure A, C, Y, W (entrambi coniugati) è raccomandata tra 13°-15° mese di vita. Vista la necessità di fornire in breve tempo protezione con diversi vaccini, è importante considerare possibili co-somministrazioni; il calendario per la vita, sottoscritto da numerose Società scientifiche, prevede due tipi di schemi che potrebbero essere seguiti: effettuando nella stessa seduta al 13° mese MPR e antimeningococcica (C o ACYW coniugati) e al 15° mese anti-varicella e anti-meningococco B; oppure MPRV e anti-meningococco B al 13° mese e al 15° mese antimeningococcica C o ACYW (coniugati). A 5-6 anni, è raccomandata la co-somministrazione del vaccino quadrivalente MPRV e in contemporanea DTP-IPV con due iniezioni in sedi anatomiche diverse. Nell'età dell'adolescenza (12-18 anni) sono previsti il richiamo di dTpaIPV, una dose di vaccino anti-meningococco coniugato tetravalente (in co-somministrazione) e la vaccinazione anti-HPV, verificando inoltre lo stato vaccinale per morbillo, parotite, rosolia e varicella. Nell'età adulta (19-64

anni) sono previsti i richiami ad intervalli decennali di dTpa (vaccino combinato a ridotto contenuto antigenico) ed eventuali vaccinazioni per categorie a rischio. Infine, nella popolazione ≥ 65 anni sono indicate le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica. Quest'ultima, è raccomandata con la schedula sequenziale: il vaccino coniugato (PCV13) nella prima seduta e la vaccinazione con il polisaccaridico (PPSV23) a distanza di almeno 12 mesi, in modo da ottimizzare la risposta anticorpale associando ai vantaggi del vaccino coniugato la copertura del vaccino polisaccaridico contro un maggior numero di sierotipi. In un soggetto ≥ 65 anni già vaccinato con il vaccino PPSV23 è raccomandata la somministrazione di una dose di vaccino PCV13, a distanza di un anno.¹² La vaccinazione anti-pneumococcica può essere somministrata in qualsiasi periodo dell'anno, ma è possibile sfruttare il momento della vaccinazione antinfluenzale per effettuare i due vaccini in co-somministrazione, in modo da risparmiare una seduta vaccinale. Nella coorte di popolazione di 65 anni è raccomandata infine la vaccinazione anti-Herpes Zoster, anche questa co-somministrabile con il vaccino anti-influenzale.^{9,13}

Modalità di somministrazione dei vaccini

A seconda del tipo di vaccino, sono possibili diverse vie di somministrazione.

La via parenterale comprende la somministrazione per via intramuscolare (IM), sottocutanea (SC) e intradermica (ID). Nel caso di via intramuscolare, i vaccini sono somministrati nel muscolo antero-laterale della coscia nei bambini di età inferiore ai 24 mesi e nel deltoide al di sopra dei 2 anni di età e negli adulti. Nel caso di co-somministrazione di due vaccini devono essere utilizzati due siti anatomici di iniezione diversi ed il sito di somministrazione di ciascun vaccino deve essere registrato, in modo che se si verifica una reazione al sito di iniezione, il vaccino associato può essere identificato.^{14,15}

Altre vie di somministrazione sono rappresentate da quella orale, utilizzata per la somministrazione del vaccino anti-rotavirus, e intranasale, particolarmente importanti per stimolare l'immunità mucosale. La vaccinazione mucosale offre numerosi vantaggi rispetto a quella parenterale, soprattutto nei confronti di quei patogeni che infettano l'ospite attraverso le mucose: in primo luogo induce oltre ad una risposta sistemica, la produzione di anticorpi di classe IgA nella sede primaria di infezione ostacolando la colonizzazione da parte del patogeno. Inoltre, i vaccini di tipo mucosale sono ben accettati dalla popolazione *target* in quanto non richiedono

alcuna iniezione.^{15,16} Al momento l'unico vaccino disponibile per la somministrazione intranasale è quello anti-influenzale vivo attenuato.¹⁴

Aspetti particolari

1. Tempistica e intervallo tra le dosi

Per ottenere una protezione ottimale, la somministrazione dei diversi vaccini deve rispettare le schedule e le tempistiche previste dal calendario vaccinale. È importante conoscere l'età minima a cui si può somministrare il vaccino, poiché le dosi somministrate prima dell'età consigliata possono elicitare una risposta immunitaria non ottimale. Ci possono essere circostanze in cui la somministrazione di un vaccino pochi giorni prima dell'età consigliata può essere appropriata per evitare di perdere un'opportunità di vaccinazione (ad esempio, somministrando un vaccino alcuni giorni prima del compimento dell'età minima). Tuttavia, se una dose di vaccino viene somministrata molto prima dell'età raccomandata, essa non deve essere considerata come una dose effettiva ed il ciclo vaccinale dovrà essere eseguito con il numero di dosi e le tempistiche previste.^{17,18} Le dosi di vaccino somministrate fino a 4 giorni prima dell'intervallo minimo o dell'età prevista possono essere considerate valide.¹⁹

Le circostanze che si possono incontrare più comunemente nella pratica sono l'intervallo di tempo che deve trascorrere tra una seduta vaccinale e la trasfusione o la somministrazione di emoderivati. Generalmente i vaccini inattivati non vengono influenzati dagli anticorpi circolanti, che potrebbero invece interferire con i vaccini vivi attenuati.¹⁸

Relativamente agli intervalli tra la somministrazione di due diversi vaccini, se i vaccini vivi, eccetto quelli orali, non vengono somministrati alla stessa seduta vaccinale, devono essere separati da almeno 4 settimane, al fine di eliminare o ridurre le interferenze tra i due vaccini. Qualora questo intervallo non venisse rispettato, il secondo vaccino dovrebbe essere ripetuto dopo 4 settimane, salvo positività dei test sierologici. Infine, più vaccini inattivati oppure vaccini vivi e vaccini inattivati possono essere co-somministrati in qualsiasi momento.¹⁸

Una circostanza frequente è quando viene saltato un appuntamento, determinando un intervallo tra le dosi più lungo di quello raccomandato. Indipendentemente dal tempo che intercorre tra le dosi, i dati disponibili indicano che intervalli più lunghi di quelli raccomandati non influenzano la sierconversione o il titolo anticorpale a schedula ultimata; pertanto non è necessario aggiungere ulteriori dosi. Inoltre, anche

qualora un ciclo vaccinale venisse interrotto non è richiesto di iniziarlo nuovamente; la dose (o le dosi) somministrata viene considerata valida e occorre completare il ciclo con la dose o con le dosi mancanti; la protezione ottimale viene raggiunta soltanto con il completamento del ciclo.^{17,18}

Un'altra situazione si può presentare quando è necessario completare il più rapidamente possibile i cicli vaccinali, come nel caso di viaggi non pianificati o di epidemie. In questi casi si può ricorrere a schedule accelerate con intervalli ridotti tra le dosi, eventualmente completate da un richiamo finale; è, però, importante rispettare l'intervallo minimo tra le dosi.¹⁷

2. Co-Somministrazione

Per co-somministrazione si intende la somministrazione nella stessa seduta vaccinale di vaccini distinti in sedi anatomiche diverse. Inoltre, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, è possibile e sicuro effettuare tre iniezioni nella stessa seduta, somministrando 2 vaccini nello stesso lato ma a 2,5 cm di distanza nei bambini minori di un anno (ad esempio, vaccino IPV e quello anti-pneumococco coniugato possono essere somministrati nella stessa coscia).²⁰

La co-somministrazione è particolarmente vantaggiosa dal punto di vista pratico ed organizzativo. Infatti, con la co-somministrazione si riduce il numero di accessi dell'utente alla sede vaccinale e si ottimizza l'impiego delle risorse da parte del servizio vaccinale. Una volta tenuto conto dell'età minima e degli intervalli tra le dosi, la maggior parte dei vaccini di routine può essere co-somministrata in modo sicuro ed efficace durante la stessa seduta, senza che si verifichi una riduzione delle risposte anticorpali o un aumento dei tassi di reazioni avverse. La co-somministrazione di più vaccini potrebbe essere utile per recuperare un ritardo nel ciclo vaccinale. Somministrare più vaccini nella stessa seduta, quando possibile, aumenta la probabilità che l'individuo venga immunizzato in maniera completa all'età appropriata, evitando un numero di accessi maggiore in particolare nei primi anni di vita quando le vaccinazioni di routine sono più numerose.^{17,18} La somministrazione simultanea è fondamentale anche nella profilassi dei viaggiatori internazionali, in cui può rendersi necessario effettuare diverse vaccinazioni in tempi brevi.¹⁹ Inoltre, la co-somministrazione è particolarmente importante quando c'è il rischio di perdere il contatto con il soggetto da immunizzare.^{17,18}

I vaccini possono generalmente essere co-somministrati; la mancanza di una rac-

comandazione di co-somministrazione esplicita in scheda tecnica non implica che il vaccino non possa essere co-somministrato.²¹ La co-somministrazione non è possibile quando la controindicazione alla stessa è chiaramente esplicitata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

I vaccini inattivati possono essere somministrati in concomitanza con, o in qualsiasi momento prima o dopo, altri vaccini inattivati o vaccini vivi. In caso di co-somministrazioni per via parenterale devono, però, essere utilizzati diversi siti anatomici per l'inoculo.

I vaccini vivi somministrati per via parenterale possono essere co-somministrati con altri vaccini, sia vivi attenuati che inattivati, durante la stessa seduta, utilizzando diversi siti di iniezione. In generale, se due vaccini vivi non vengono somministrati in concomitanza, deve esserci un intervallo di almeno 4 settimane prima che venga somministrato il secondo vaccino per evitare il rischio di interferenza del vaccino somministrato per primo su quello somministrato successivamente.

Gli altri vaccini vivi, orali o intranasale, possono essere somministrati nella stessa seduta, oppure in qualsiasi momento prima o dopo un altro vaccino vivo o inattivato, indipendentemente dalla via di somministrazione dell'altro vaccino.^{17,18}

Le co-somministrazioni per i motivi sopra esposti costituiscono un vantaggio, tuttavia spesso emergono perplessità tra gli operatori e tra i genitori. Queste ultime sono per lo più legate al carico antigenico e alla possibilità di più importanti reazioni avverse locali e sistemiche. L'evenienza di una diminuita risposta immunitaria che comporti minor protezione per il bambino generalmente è in coda alle altre preoccupazioni.

I Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riportano sempre una sezione relativa alle "avvertenze e precauzioni" ed agli "altri medicinali". In quest'ultima è possibile trovare indicazioni esplicite sulle possibilità di co-somministrazione con gli altri vaccini. In alcuni casi si tratta di indicazioni generiche come ad esempio "è possibile somministrare contemporaneamente alla maggior parte delle vaccinazioni di routine"; in altri casi si tratta di indicazioni più esplicite. Tuttavia, quando non vengono espressamente vietate o controindicate co-somministrazioni, queste sono da intendersi come possibili.

Dagli RCP emergono alcune evidenze che danno ragione della pratica dei centri vaccinali, come ad esempio la somministrazione di esavalente con anti-pneumococcico coniugato e l'anti-rotavirus, ed altre in contrasto come l'esavalente con l'anti-meningococcico C monovalente e quadrivalente coniugato e con l'anti-meningococcico

B (che normalmente non trovano associazione nella prassi vaccinale). O ancora ad esempio possono essere co-somministrati il meningococco C ed il MPR; oppure il meningococco quadrivalente e il dTpa²²⁻³¹.

3. Combinazione

I vaccini combinati sono prodotti formulati con antigeni di diversi patogeni, in grado quindi di conferire immunità verso diverse patologie, dimostratisi sicuri ed efficaci (vaccini combinati multi-patologia)³² oppure prodotti contenenti sierotipi diversi dello stesso agente (vaccini combinati polivalenti).

I vantaggi della combinazione rispetto alla somministrazione di vaccini monocomponenti comprendono il numero inferiore di iniezioni, con conseguente minore stress per gli utenti, una copertura più ampia, intesa sia verso più patogeni che come maggiore adesione alle vaccinazioni; infine utilizzando i vaccini combinati si ottiene anche una migliore gestione del servizio vaccinale, considerando i tempi contenuti rispetto a quelli necessari per le iniezioni multiple e i costi minori.¹⁸ I vaccini combinati attualmente disponibili rispondono ai requisiti richiesti di sicurezza, tollerabilità, immunogenicità ed efficacia richiesti dagli Enti regolatori (EMA, FDA, OMS). In particolare, ogni vaccino combinato commercialmente disponibile è stato dimostrato essere non inferiore, in termini di efficacia ed immunogenicità, ai rispettivi vaccini monocomponenti da cui deriva. In genere, la combinazione di più antigeni, può comportare un aumento della reattogenicità, comunque entro i limiti attesi e richiesti per l'approvazione del prodotto.³²⁻³⁴

Laddove un soggetto risulti suscettibile verso un agente etiologico nei confronti del quale non sia disponibile il vaccino monocomponente, è indicato l'uso del vaccino combinato contenente l'antigene necessario.³³

4. Mancanza di indicazioni specifiche sulla scheda tecnica

Nonostante il tentativo di fornire informazioni quanto più complete possibili, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei vari vaccini potrebbero non essere riportate tutte le indicazioni per il singolo prodotto. Spesso, infatti, al momento della redazione dell'RCP non erano stati condotti degli studi sperimentali o osservazionali sull'efficacia e/o sulla sicurezza di un vaccino in determinate fasce della popolazione, o in specifiche condizioni. Va da sé, inoltre, che gli studi sperimentali non possono dare una risposta alla molteplicità delle situazioni che occorrono nella

pratica clinica, nella quale spesso ci si ritrova di fronte a situazioni vaccinali molto diverse dalla teoria della schedula prevista dal PNPV (PNPV 2017-2019), a causa di mancate vaccinazioni, ritardi, recuperi, ecc. Tuttavia, quando non esplicitamente riportato, la mancanza di un'indicazione in scheda tecnica non deve essere giudicata come controindicazione assoluta alla somministrazione di un vaccino.

Infatti, nella stesura delle Linee Guida italiane e di diversi altri Paesi sono presenti indicazioni che vanno oltre gli RCP dei singoli vaccini, proprio perché prendono in considerazione l'esperienza e i dati raccolti dopo l'immissione in commercio e l'utilizzo del prodotto su larga scala. Questo riassunto delle evidenze rende così possibile ai professionisti la fruizione di indicazioni più estese anche con largo anticipo rispetto ad eventuali modifiche degli RCP.¹⁹

5. Intercambiabilità tra vaccini diversi

Altra problematica relativamente frequente, che non si pone nel caso di richiami, ma soltanto per i cicli di base, è quella dello *switch* tra vaccini.

Portare a termine un ciclo vaccinale iniziato con lo stesso vaccino è chiaramente la scelta da preferire. Tuttavia, nel caso di mancata disponibilità di un dato vaccino o scarse informazioni riguardanti la dose precedente, piuttosto che rimandare la vaccinazione, è opportuno somministrare il vaccino attualmente disponibile³⁵.

Nel caso dell'esavalente sono tre in Italia i vaccini autorizzati. Questi differiscono tra loro prevalentemente per gli antigeni pertussici, componente per la quale a differenza di altre manca un chiaro correlato di immunità^{22,24,36}. Il position paper OMS del 2010 conclude che, sebbene i dati siano limitati, è improbabile che lo *switching* tra i gruppi di vaccini a cellule intere (Pw) e acellulari (Pa) possa interferire con la sicurezza o l'immunogenicità di questi vaccini³⁷ e uno studio coreano ha trovato evidenze di immunogenicità e sicurezza nell'intercambiabilità tra vaccini DTPa differenti³⁸.

6. Schedule vaccinali non rispettate

Le tempistiche previste dalle schedule dei singoli vaccini e l'età raccomandata per la somministrazione riflettono il target più a rischio della malattia e delle sue complicanze e la capacità di rispondere al vaccino. Ovviamente fino al mancato completamento della schedula il bambino non è protetto contro la malattia. Sebbene sia un'evenienza non frequente un anticipo di 4 giorni sull'età minima o sull'intervallo non modifica la schedula né l'efficacia della vaccinazione. Le dosi troppo ravvicinate o somministrate prima dell'età

minima possono determinare una risposta immunitaria non ottimale, dunque se si è superato l'intervallo dei 5 giorni sarà opportuno ripetere la dose all'età corretta e dopo 4 settimane o più dalla dose considerata non valida.³⁹⁻⁴¹ Possiamo trovarci di fronte a soggetti che non hanno mai praticato le vaccinazioni previste per la loro età. Per quanto riguarda il vaccino esavalente, si considera che questo possa essere utilizzato fino al compimento dei 7 anni. Possiamo invece trovarci in situazioni di soggetti che siano stati vaccinati seguendo schedule diverse da quelle raccomandate in Italia, o che abbiano ricevuto solo alcuni dei vaccini considerati per noi di routine. Gli aspetti più frequentemente riscontrabili sono quelli relativi alle vaccinazioni dell'infanzia e dell'adolescenza. In particolare, tra i diversi antigeni contenuti nella vaccinazione esavalente è possibile che sia stata eseguita la sola vaccinazione anti-polio, e in questo caso si raccomanda una dose di esavalente, due di dTpa, due di HBV. Se è stata praticata la sola vaccinazione anti-tetanica, secondo quanto raccomandato dalla circolare ministeriale, si suggerisce utilizzare la somministrazione di vaccini multicomponenti anche ripetendo dosi di vaccino anti-tetanico nel soggetto già immunizzato.³⁵

Se non è stato utilizzato il vaccino anti-Hib, è sufficiente eseguirne una sola dose se ha superato l'anno di età. Di particolare importanza è la gestione del vaccino anti-MPR. Infatti, la legge che introduce l'obbligo di questa vaccinazione specifica che devono essere immunizzati coloro che non abbiano avuto la malattia. In assenza di vaccini singoli contro Morbillo, Rosolia e Parotite, la vaccinazione deve essere praticata anche per la protezione di una sola di queste malattie, tenuto conto che la somministrazione di un vaccino vivente attenuato in un soggetto immune non presenta controindicazioni, può essere considerata una dose booster ed è giustificata dalla valutazione rischi/benefici derivanti dalla protezione contro la malattia. Se un soggetto ha ricevuto due dosi di un vaccino monovalente anti-morbillo o bivalente anti-morbillo e rosolia, è consigliabile somministrare due dosi di MPR per proteggerlo dalla parotite e/o dalla rosolia. Se un bambino ha ricevuto una dose di MPR prima del compimento dell'anno di vita, la dose somministrata non deve essere considerata, per la possibilità di una risposta immunitaria inefficace.³⁹⁻⁴¹

7. Gestione delle false controindicazioni

A volte alcuni sintomi o condizioni vengono erroneamente considerati controindicazioni alla vaccinazione. Questo comporta che il personale dedicato alla pratica vaccinale percepisca la necessità di un atteggiamento prudentiale, che può sfociare

nella mancata vaccinazione. In molti casi le suddette condizioni non precludono la vaccinazione, e un errore nella loro valutazione comporta la perdita di un'opportunità per la somministrazione dei vaccini¹⁹. Spesso non è opportuno effettuare la vaccinazione in situazioni di infezione acuta grave, e questo consiglio viene riportato in scheda tecnica, più o meno dettagliatamente; talvolta si parla di febbre superiore a 38-38,5 °C. Ad ogni modo la presenza di un'infezione minore, come un raffreddore, non dovrebbe essere motivo di posticipo della vaccinazione, e a tal proposito si rimandano il counselling e la scelta al medico, farmacista o infermiere.^{25-27,42-47}

Altre volte delle condizioni peculiari possono far pensare a una controindicazione alla vaccinazione. Ad esempio, nel caso della somministrazione del vaccino esavalente ai neonati pretermine, in particolare se nati prima delle 28 settimane di gestazione, esiste il rischio di apnea, e precedenti episodi sono un importante fattore di rischio. Tuttavia, proprio in questi pazienti le vaccinazioni rivestono una grande importanza, e il rischio potenziale di questo evento avverso non rappresenta affatto una controindicazione alla vaccinazione, mentre rende necessario il monitoraggio del paziente nel periodo successivo alla somministrazione del vaccino.^{22-24,48}

Nel caso complesso in cui la vaccinazione sia stata causa di un evento avverso come l'artrite o l'artralgia, la vaccinazione è consigliata nonostante ci sia il rischio di ricomparsa della sintomatologia in seguito all'immunizzazione: infatti, in questi casi, la possibilità di infezione naturale causerebbe comunque una recrudescenza della sintomatologia.^{48,49} Esistono poi situazioni *borderline* in cui, pur non sussistendo una controindicazione netta alla vaccinazione MPR, può insorgere il dubbio sull'opportunità di somministrare la seconda dose; è questo il caso di un individuo con storia di porpora trombotica trombocitopenica (PTT). In questi casi, se una prima dose di MPR è già stata somministrata, qualora il test risultasse sicuramente positivo, si può optare per l'esonero, mentre titoli assenti o bassi imporrebbero la ripetizione della vaccinazione. La sierologia per MPR dovrebbe essere comunque riservata alla risoluzione di situazioni complesse.⁵⁰

8. Vaccinazione in soggetti immunodepressi o immunosoppressi

Mentre spesso in casi di immunosoppressione transitoria, come da trattamento corticosteroido o chemioterapico, sia opportuno posticipare la vaccinazione fino al termine del trattamento, nei soggetti affetti da immunodepressione cronica, come da infezione da HIV, asplenia o anemia falciforme, ad esempio si raccomanda la

vaccinazione anti-*Haemophilus influenzae* B, proprio in virtù della sua importanza in questi pazienti, anche se c'è il rischio di una risposta immunitaria non ottimale.^{51,52} Analogamente, il vaccino contro la varicella è raccomandato prima dell'inizio di un trattamento con alcuni farmaci immunosoppressivi, quali corticosteroidi, metotrexate e biologici, per la terapia di malattie autoimmuni.⁵³ Allo stesso tempo l'infezione da HIV e in generale l'immunocompromissione non sono controindicazione all'immunizzazione con vaccini composti da virus inattivati o vaccini proteici,⁵⁴⁻⁵⁹ mentre nel caso di un'infezione da HIV, a seconda del livello di immunodeficienza, un vaccino vivo attenuato può essere specificamente indicato, perché queste persone sono a maggior rischio per alcune malattie infettive prevenibili da vaccino, o controindicato se l'immunodeficienza è grave, per il rischio di eventi avversi legati ai patogeni stessi che vanno a costituire il vaccino.^{19,27-29} Pertanto, la vaccinazione può essere considerata opportuna in pazienti con immunodeficienze selezionate, laddove i benefici superano i rischi (HIV asintomatico, carenze delle sottoclassi di IgG, neutropenia congenita, malattia granulomatosa cronica e patologie da deficit del complemento).²⁷⁻²⁹

Conclusioni

I vaccini combinati e co-somministrati offrono molti vantaggi (aumento della copertura, tempestività del completamento del ciclo vaccinale) ed hanno relativamente pochi svantaggi. Spesso si tratta di miti da sfatare, quali i timori sul sovraccarico del sistema immunitario, la remora a fare più iniezioni nella stessa seduta, l'eccessiva reattogenicità e alcune false controindicazioni.⁶⁰

Visto che, oltre all'introduzione di nuovi vaccini, nel tempo cambiano anche gli RCP e le indicazioni sulle possibili co-somministrazioni, c'è bisogno di una formazione continua per il personale dei centri vaccinali.

Bibliografia

- ¹ World Health Organization (WHO). How Vaccines Work. Disponibile da: <http://vaccine-safety-training.org/how-vaccines-work.html>. Accesso il 12/11/2018.
- ² World Health Organization (WHO). Vaccines. Disponibile da: <http://www.who.int/topics/vaccines/en/>. Accesso il 12/11/2018.
- ³ World Health Organization (WHO). Importance of Immunization Programmes. Disponibile da: <http://vaccine-safety-training.org/Importance-of-immunization-programmes.html>. Accesso il 12/11/2018.
- ⁴ Canadian Immunization Guide: Part 1 - Key Immunization Information. Basic Immunology and Vaccinology. 2017. Disponibile da: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-14-basic-immunology-vaccinology.html>. Accesso il 30/10/2018.

- ⁵ Center for Disease Control and prevention (CDC). Pink Book. Principles of Vaccination. Disponibile da: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>. Last reviewed: Accesso il 30/10/2018.
- ⁶ Green Book. Immunity and how vaccines work: the green book, chapter 1. Disponibile da: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/144249/Green-Book-Chapter-1.pdf. Accesso il 02/11/2018.
- ⁷ Center for Disease Control and prevention (CDC). W.R. Dowdle. The Principles of Disease Elimination and Eradication. 2000. Disponibile da: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su48a7.htm>. Accesso il 05/11/2018.
- ⁸ Hinman A. Eradication of vaccine-preventable diseases. *Annu Rev Public Health*. 1999;20:211-29.
- ⁹ Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Disponibile da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Accesso il 19/11/2018.
- ¹⁰ K. Hardt, P. Bonanni, S. King, J.I. Santos, M. El-Hodhod, G.D. Zimet, S. Preiss. Vaccine strategies: Optimising outcomes. *Vaccine*. 2016; 34: 6691-6699.
- ¹¹ Legge 31 luglio 2017, n 119. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. G.U. Serie Generale, n. 182 del 05 agosto 2017. Disponibile da: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/08/05/182/sg/pdf>.
- ¹² E Franco, GL D'Alò. La vaccinazione anti-pneumococcica sequenziale nell'adulto. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale N.5 VOL.24*, 2017; 96-103.
- ¹³ Calendario vaccinale per la Vita - Terza edizione -2016. Disponibile da: http://www.apel-pediatri.org/attachments/794_Calendario_vaccini_16.pdf. Accesso il 19/11/2018.
- ¹⁴ Canadian Immunization Guide: Part 1 - Key Immunization Information. Vaccine Administration Practices. 2017. Disponibile da: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-8-vaccine-administration-practices.html>. Accesso il 30/10/2018.
- ¹⁵ World Health Organization (WHO). Route Of Administration. Disponibile da: <http://vaccine-safety-training.org/route-of-administration.html>. Accesso il 12/11/2018.
- ¹⁶ Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sistemi Di Somministrazione Vaccinale. Disponibile da: <http://old.iss.it/vira/?lang=1&id=72&tipo=15&css=002>. Accesso il 02/11/2018.
- ¹⁷ Canadian Immunization Guide: Part 1 - Key Immunization Information. Timing of Vaccine Administration. 2017. Disponibile da: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-10-timing-vaccine-administration.html>. Last reviewed: May 16, 2018. Accesso il 30/10/2018.
- ¹⁸ Center for Disease Control and prevention (CDC). Pink Book. General Recommendations on Immunization. Disponibile da: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>. Accesso il 30/10/2018.
- ¹⁹ Guida alle Controindicazioni alle Vaccinazioni. Quinta edizione - Febbraio 2018. Disponibile da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2759_allegato.pdf. Accesso il 12/11/2018.
- ²⁰ World Health Organization (WHO). Safety and acceptability of multiple vaccine injections. Disponibile da: http://www.who.int/immunization/programmes_systems/policies_strategies/multiple_injections/en/. Accesso il 12/11/2018.
- ²¹ World Health Organization (WHO). WHO recommendations for routine immunization - summary tables. Disponibile da: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1. Accesso il 12/11/2018.
- ²² Riassunto delle caratteristiche del prodotto Infanrix hexa. Reso disponibile da AIFA il 27/09/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_034960_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ²³ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Hexyon. Reso disponibile da AIFA il 10/04/2018; dispo-

- nibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_042817_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ²⁴ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Vaxelis. Reso disponibile da AIFA il 23/03/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004367_044721_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ²⁵ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Nimenrix. Reso disponibile da AIFA il 10/06/2016; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_042040_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 23-11-2018
- ²⁶ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Menjugate. Reso disponibile da AIFA il 10/06/2016; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_007127_035436_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ²⁷ Riassunto delle caratteristiche del prodotto M-M-RVAXPRO. Reso disponibile da AIFA il 02/08/2017; disponibile su: https://www.corvelva.it/images/documenti/bugiardini/M-M-RVAXPRO_RCP_2ago2017.pdf. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ²⁸ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Priorix Tetra. Reso disponibile da AIFA il 22/07/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_038200_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ²⁹ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Proquad. Reso disponibile da AIFA il 11/01/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_036893_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ³⁰ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Rotarix. Reso disponibile da AIFA il 11/10/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_037455_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ³¹ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Rotateq. Reso disponibile da AIFA il 11/10/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_037455_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018
- ³² World Health Organization (WHO). Combination Vaccines. Disponibile da: <http://vaccine-safety-training.org/combo-combination-vaccines.html>. Accesso il 12/11/2018.
- ³³ Canadian Immunization Guide: Part 1 - Key Immunization Information. Principles of Combination Vaccines. 2018. Disponibile da: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-6-principles-combination-vaccines.html>. Accesso il 30/10/2018.
- ³⁴ World Health Organization (WHO). Types Of Vaccine. Disponibile da: <http://vaccine-safety-training.org/types-of-vaccine.html>. Accesso il 12/11/2018.
- ³⁵ Circolare Ministeriale 03/07/2018, n.20025 Disponibile da: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=64982&parte=1%20&serie=null>.
- ³⁶ Azzari et al. Vaccinazione esavalente: la parola agli esperti. *Area Pediatrica* Vol. 19, supplemento n.1 al n. 1 gennaio-marzo 2018
- ³⁷ WHO. Pertussis Vaccines, WHO Position Paper, *Weekly epidemiological record*, 2010, 85, 385-400
- ³⁸ Kwak C, Kwon H, Kim H, Park J, Ma S, et al; The immunogenicity and safety of DTaP interchangeable immunization among Korean children; *Vaccine* 2012; 30 (31); 4644-7
- ³⁹ Regione del Veneto - Assessorato alle Politiche Sanitarie; Direzione Regionale per la Prevenzione. Raccomandazioni generali sulla pratica vaccinale, seconda edizione. Documenti ad uso del Personale operante nei Servizi di Vaccinazione - 2002 - A cura di: A. Pupo, G. D'Ettore, M. Flore, T. Menegon, S. Milani, P. Paludetti, S. Cinquetti, G. Gallo.
- ⁴⁰ Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz B, Weniger BG, Iskander JK, Watson JC; Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family

- Physicians (AAFP). MMWR Recomm Rep. 2002 Feb 8;51(RR-2):1-35. PubMed PMID: 11848294.
- ⁴¹ Regione Calabria. Azienda Sanitaria Provinciale – Cosenza, Dipartimento Area Prevenzione. Manuale regionale - Linee guida per la effettuazione delle vaccinazioni; a cura di Regione Calabria. Disponibile su: <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/pdf/Calabria.pdf>. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ⁴² Riassunto delle caratteristiche del prodotto Menveo. Reso disponibile da AIFA il 11/11/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_007127_039766_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018
- *Riassunto delle caratteristiche del prodotto NeisVac-C. Reso disponibile da AIFA il 10/06/2016; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004025_035602_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁴⁴ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Prevenar 13. Reso disponibile da AIFA il 01/11/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001533_039550_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁴⁵ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Synflorix. Reso disponibile da AIFA il 16/11/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_039104_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁴⁶ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Pneumovax. Reso disponibile da AIFA il 16/11/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001117_034933_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁴⁷ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Priorix. Reso disponibile da AIFA il 28/11/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034199_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁴⁸ D'Alò GL, Zorzoli E, Capanna A, et al. Frequently asked questions on seven rare adverse events following immunization. *J Prev Med Hyg* 2017; 58: E13-E26.
- ⁴⁹ Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013;47:1-16. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.004
- ⁵⁰ Regione Piemonte. DL n. 73 del 07.06.2017 convertito con modificazioni dalla legge 31 luglio 2017, n. 119, recante “Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, di malattie infettive e di controversie relative alla somministrazione di farmaci”: i dubbi più frequenti. Disponibile su: https://www.seremi.it/sites/default/files/Dubbi%20operatori%20obbligato_settembre%202017.pdf Ultimo accesso: 15-11-2018.
- ⁵¹ Riassunto delle caratteristiche del prodotto ACT-HiB. Reso disponibile da AIFA il 10/06/2016; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_028473_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ⁵² Riassunto delle caratteristiche del prodotto Hiberix Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare. Reso disponibile da AIFA il 27/07/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_031902_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁵³ Thome J. Immunizations in Adults Taking Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *US Pharmacist* 2013;38:38-43
- ⁵⁴ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Gardasil 9. Reso disponibile da AIFA il 08/03/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_044268_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁵⁵ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Bexsero. Reso disponibile da AIFA il 28/06/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_007127_042687_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 23-11-2018.
- ⁵⁶ Riassunto delle caratteristiche del prodotto Trumemba. Reso disponibile da AIFA il 30/10/2018;

- disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004849_045429_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁵⁷ Riassunto delle caratteristiche del prodotto PolioInfanrix. Reso disponibile da AIFA il 23/05/2017; disponibile su: [file:///C:/Users/E105a/Downloads/RCP%20PolioInfanrix%20GSK%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/E105a/Downloads/RCP%20PolioInfanrix%20GSK%20(2).pdf). Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁵⁸ Riassunto delle caratteristiche del prodotto PolioBoostrix. Reso disponibile da AIFA il 23/10/2018; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_036752_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁵⁹ Riassunto delle caratteristiche del prodotto TetraVac. Reso disponibile da AIFA il 02/06/2017; disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004285_034127_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 29-11-2018.
- ⁶⁰ Terracciano E, Zorzoli E, D'Alò GL, Zaratti L, Franco E. [Vaccines: history and stories between reality and imagination]. *Ig Sanita Pubbl.* 2016 Jul-Ago;72(4):385-396. Italian. PubMed PMID: 27783610.

Referente:

Prof.ssa Elisabetta Franco

Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione

Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Via Montpellier, 1 - 00133 Roma

Tel. 06 72596122 - Fax 06 2025285

franco@med.uniroma2.it