

Roma,  
3 Febbraio 2018

**DOCTOR HESITANCY:  
Esavalenti e recuperi,  
vaccino antirotavirus prima che si può,  
MPRV e non se parli più,  
pluri antimeningococchi,  
successi dell'antipneumococco ...  
come può la letteratura scientifica aiutarci a  
superare i nostri dubbi ?**

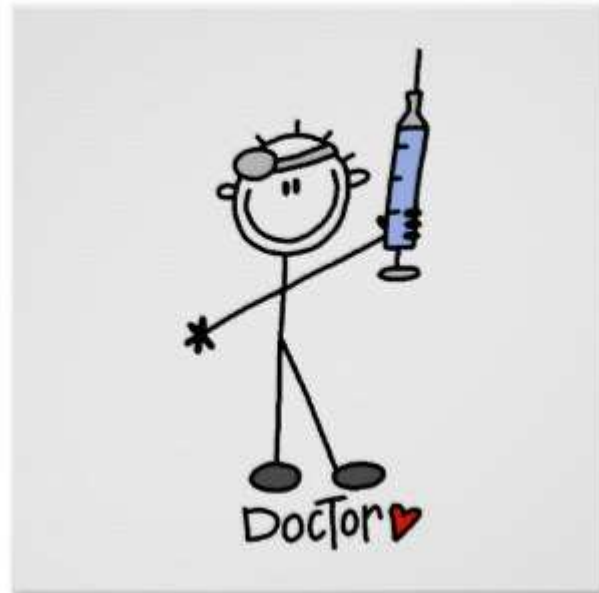
*Dott.ssa Donatella Morano, PDF ASL Roma 1*

*Dott.ssa Antonietta Spadea, ASL Roma1*

**4<sup>a</sup> edizione**

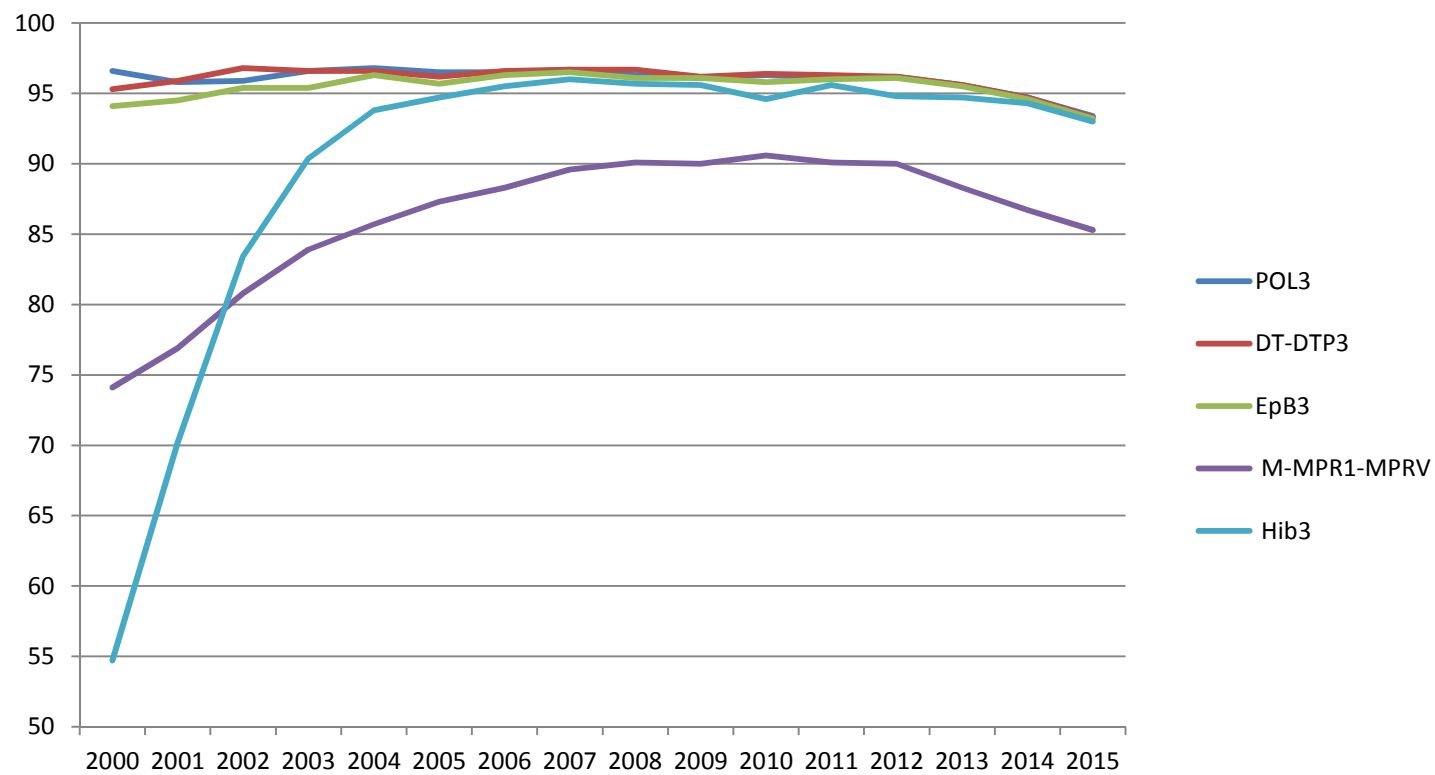
## Vaccinando su e giù per lo stivale

# DOCTOR HESITANCY



anxiety  
pain  
fear

# Coperture vaccinali in calo



**Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2016 (coorte 2014)**  
**Coperture vaccinali a 24 mesi (per 100 abitanti), calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP.AA. (per singolo antigene)**

REGIONE/P.A.	POL	DIF	TET	PER	EP B	HIB	MOR	PAR	ROS	VAR	Men C	PNC	EP A	ROTA	Men B	Men ACYW
Piemonte	95,13	95,14	95,44	95,12	94,72	94,33	91,06	91,06	91,06	1,86	89,33	91,84	0,87	6,39	0,00	0,00
Valle d'Aosta	90,86	90,77	91,32	90,77	90,67	90,86	83,38	82,92	83,10	0,74	84,67	87,35	0,18	0,00	0,28	0,09
Lombardia	92,80	94,23	94,42	94,22	91,85	92,90	93,40	93,27	93,33	n.d.	88,24	85,72	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Prov. Aut. Bolzano	85,05	85,25	85,34	85,20	84,93	84,84	67,52	67,43	67,45	5,83	63,24	80,51	1,50	0,91	0,09	0,05
Prv. Aut. Trento	92,98	92,87	93,26	92,83	92,61	92,38	87,43	87,25	87,31	51,02	86,03	89,24	2,07	0,00	0,21	0,92
Veneto	91,97	91,99	92,46	92,00	91,40	91,26	89,19	89,07	89,14	85,53	90,64	84,46	11,72	2,53	7,28	88,97
Friuli-Venezia Giulia	89,42	89,31	89,76	89,31	88,74	88,66	83,24	83,13	83,19	74,51	85,41	81,40	0,71	2,01	0,00	1,69
Liguria	94,33	94,32	94,38	94,28	94,17	93,67	82,15	82,06	82,11	48,74	77,57	91,79	3,26	16,76	20,75	8,81
Emilia-Romagna	93,26	93,09	93,48	93,08	92,73	92,23	87,47	87,25	87,34	1,35	87,72	90,58	3,37	3,76	0,69	31,42
Toscana	94,37	94,41	94,61	94,41	94,09	93,96	89,38	89,30	89,35	75,28	90,66	88,97	0,87	8,14	54,76	16,28
Umbria	94,54	94,46	94,59	94,46	93,96	94,27	89,86	89,83	88,42	0,93	89,19	91,55	0,19	0,00	1,15	0,14
Marche	92,35	92,25	92,63	92,24	92,04	91,77	83,04	83,00	83,01	36,63	80,76	89,42	0,98	0,53	4,48	1,45
<b>Lazio</b>	<b>96,86</b>	<b>96,83</b>	<b>96,84</b>	<b>96,83</b>	<b>96,72</b>	<b>96,69</b>	<b>87,94</b>	<b>87,94</b>	<b>87,94</b>	<b>9,35</b>	<b>81,11</b>	<b>93,81</b>	<b>0,22</b>	<b>7,01</b>	<b>21,62</b>	<b>28,45</b>
Abruzzo	97,10	97,06	97,07	97,05	97,04	97,03	87,56	87,56	87,56	12,21	62,57	89,32	0,30	0,52	8,97	9,39
Molise	97,30	97,30	97,30	97,30	97,30	97,30	73,51	73,51	73,51	49,98	71,70	91,45	0,00	0,00	0,00	1,97
Campania	92,71	92,71	92,71	92,71	92,72	92,68	83,87	83,87	83,64	44,50	60,99	82,09	0,02	0,33	0,97	2,16
Puglia	93,34	93,32	93,34	93,32	93,35	93,29	85,88	85,88	85,88	82,37	78,64	91,44	60,54	21,12	57,84	0,06
Basilicata	97,35	97,35	97,35	97,35	97,35	97,35	90,56	90,56	90,56	82,55	88,06	97,00	0,00	1,35	68,16	0,00
Calabria	95,84	95,84	95,84	95,84	95,84	95,75	86,49	86,49	86,49	64,47	70,74	90,01	0,39	14,64	10,74	19,77
Sicilia	91,63	91,63	91,63	91,63	91,63	91,62	81,11	81,10	81,11	78,28	67,23	88,54	0,01	45,06	9,03	4,64
Sardegna	95,66	95,63	95,64	95,61	95,63	95,60	90,29	90,29	90,27	77,91	87,87	94,21	0,05	13,55	3,34	0,03
<b>Italia</b>	<b>93,33</b>	<b>93,56</b>	<b>93,72</b>	<b>93,55</b>	<b>92,98</b>	<b>93,05</b>	<b>87,26</b>	<b>87,20</b>	<b>87,19</b>	<b>46,06</b>	<b>80,67</b>	<b>88,35</b>	<b>6,58</b>	<b>10,55</b>	<b>14,72</b>	<b>18,28</b>

Legenda:

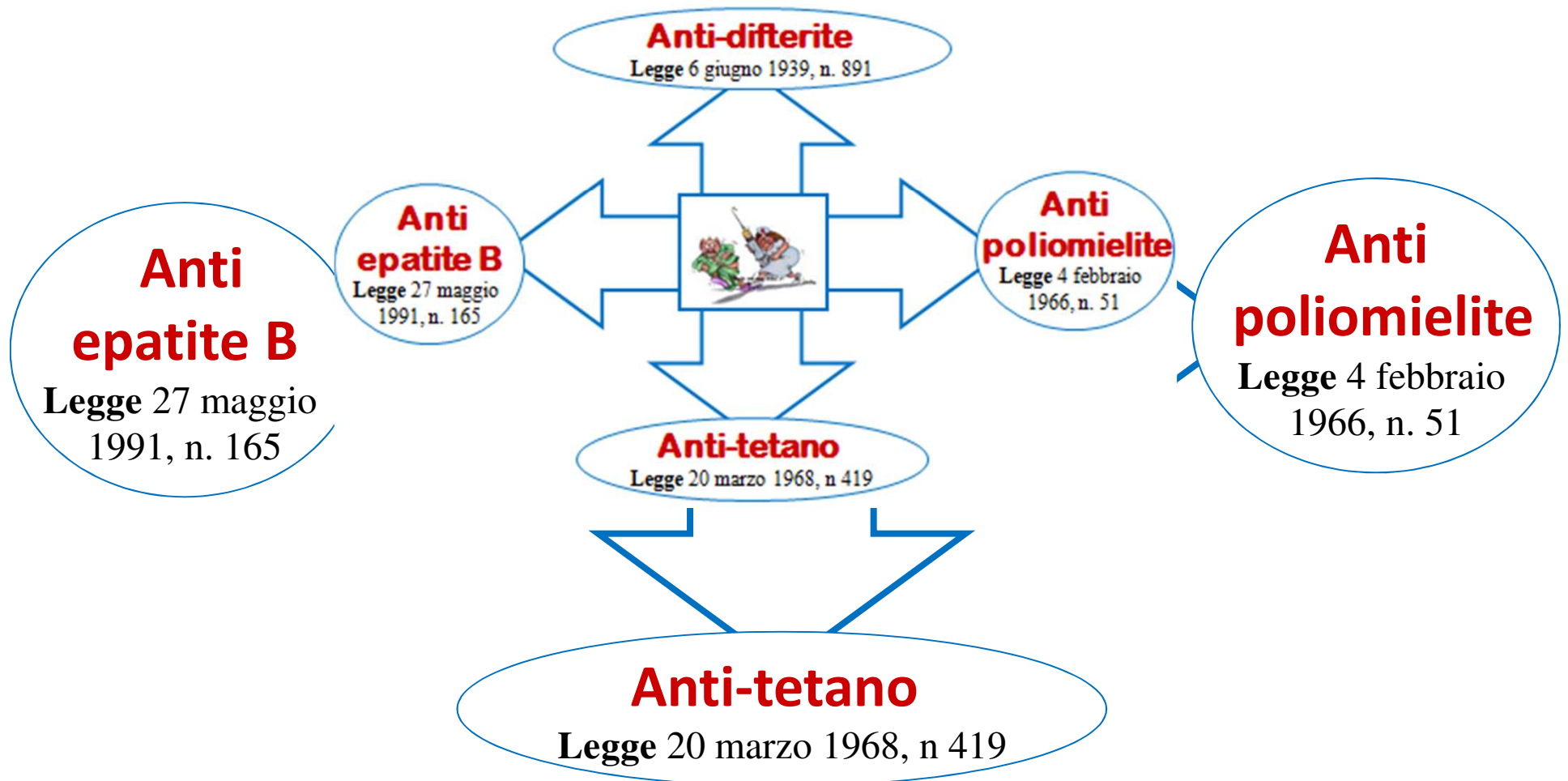
- (a) Ciclo vaccinale di base completo = 3 dosi
- (b) Ciclo di base 1, 2 o 3 dosi, secondo l'età
- (c) 1a dose entro 24 mesi

POL	Polio(a)	ROS	Rosolia (c)
DIF	Difterite (a)	VAR	Varicella (c)
TET	Tetano (a)	Men C	Meningococco C coniugato (b)
PER	Pertosse (a)	PNC	Pneumococco coniugato (b)
EP B	Epatite B(a)	EP A	Epatite A (d)

Ministero della Salute. Fonte: Dati comunicati dalle regioni Elaborazioni: Ufficio 5, Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale.  
 DG Prevenzione Sanitaria, MINISTERO della SALUTE Aggiornamento 5 giugno 2017

# Vaccinazioni obbligatorie in Italia

## Vaccinazioni obbligatorie in Italia





# GAZZETTA UFFICIALE

## DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Sabato, 5 agosto 2017

SI PUBBLICA TUTTI I  
GIORNI NON FESTIVI

La Camera dei deputati ed il Senato della Repubblica  
hanno approvato:

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

### LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

PROMULGA

la seguente legge:

Art. 1.

1. Il decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, è convertito in legge con le modificazioni riportate in allegato alla presente legge.

2. La presente legge entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale*.

La presente legge, munita del sigillo dello Stato, sarà inserita nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarla e di farla osservare come legge dello Stato.

Data a Roma, addì 31 luglio 2017

MATTARELLA

GENTILONI SILVERI, *Presidente  
del Consiglio dei ministri*

LORENZIN, *Ministro della salute*

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. (17G00132)**..... **Pag. 1**



# *Ministero della Salute*

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO V – PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

Lettera circolare

**OGGETTO:** Circolare recante prime indicazioni operative per l’attuazione del decreto-legge n. 73 del 7 giugno 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”.

Con la presente circolare vengono fornite le indicazioni operative per l’applicazione del decreto-legge n. 73 del 7 giugno 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” (di seguito decreto-legge). Tale circolare sostituisce le indicazioni fornite con la circolare 0017892 del 12/06/2017.







*Ministero della Salute*

0025146-14/08/2017-DGPRE-DGPRE-P

Circolare recante prime indicazioni operative riguardanti il comma 1-quater, art. 1 del decreto-legge n. 73 del 7 giugno 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” (17G00132) (GU Serie Generale n.182 del 05-08-2017).

Si riporta di seguito uno schema sintetico delle indicazioni per anno di nascita:

Vaccinazione \ Anno	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017 ->	
anti-meningococcica B																		X
anti-meningococcica C												X	X	X	X	X	X	X
anti-pneumococcica												X	X	X	X	X	X	X
anti-rotavirus																		X

Si tratta di vaccinazioni già previste in offerta attiva e gratuita dal calendario vaccinale del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ed incluse tra i Livelli Essenziali di Assistenza, in quanto rivestono una elevata importanza di Sanità Pubblica in termini di protezione dell'individuo e della comunità.

Le predette vaccinazioni, pur mantenendo un ottimo profilo di sicurezza e di efficacia, non sono state incluse tra quelle obbligatorie in ragione del fatto che le malattie che prevengono si verificano con minore frequenza nel nostro Paese o hanno una minore trasmissibilità nell'ambito comunitario scolastico.



## PROTOCOLLO D'INTESA

PER

“Rilascio certificazioni per obbligo vaccinale”

TRA

la **REGIONE LAZIO**, C.F. 80143490581 (di seguito Regione), con sede in Roma, Via R.R. Garibaldi n. 7, rappresentata ai fini del presente Protocollo dal Direttore della Direzione regionale Salute e politiche sociali dott. Vincenzo Panella

E

**l'UFFICIO SCOLASTICO REGIONALE PER IL LAZIO**, C.F. 97248840585 (di seguito USRLazio), con sede in Roma, Viale Giorgio Ribotta n. 41, rappresentato ai fini del presente protocollo dal Direttore Generale dott. Gildo De Angelis



# ESAVALENTI E RECUPERI



## Board calendario per la vita



## RECUPERI VACCINALI

Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017  
sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola

*(aggiornamento: 10 Settembre 2017)*

# PREMESSA

Recupero minori da 0 a 16 anni  
(16 aa. e 364 gg):

- **inadempienti totali**
- **inadempienti parziali**

## Vaccini esavalenti per l'immunizzazione primaria dei bambini fino al compimento di sette anni

Per i **richiami** nei bambini **dopo i 7 anni vaccini a dosaggio antigenico ridotto (adulto)**

Nel caso di interruzione di qualsiasi ciclo vaccinale:

- non iniziare nuovamente lo stesso ciclo
- non somministrare dosi aggiuntive



- **La vaccinazione non è controindicata nei soggetti che hanno già contratto la malattia, né è segnalato aumento della frequenza degli eventi avversi dopo la vaccinazione di soggetti già immuni**
- Evitare l'utilizzo dei test sierologici per verificare l'eventuale pregressa immunizzazione: l'uso di vaccini che includono componenti verso cui si è immuni sono altrettanto sicuri dei vaccini monocomponenti.
- **Del tutto inutili e privi di qualunque evidenza scientifica e valore predittivo sono i test proposti per verificare la potenziale pericolosità dei vaccini in bambini con particolari profili genetici.**

## Obbligo vaccinale della Legge n. 119 del 31 luglio 2017:



- sempre obbligatorie: difterite, tetano, polio, pertosse, epatite B, Haemophilus Influenzae b
- obbligatorie (ma da sottoporre a monitoraggio tra 3 anni): morbillo, parotite, rosolia e varicella.

### Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19:

- Individuate quali **LEA** le vaccinazioni antirotavirus, antipneumococco, anti-mening. C, anti-mening. B; anti-HPV

## Board calendario per la vita



## RECUPERI VACCINALI

Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017  
sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola

...Si ribadisce che per i nati delle coorti dal 2010 al 2017, e comunque per tutti i bambini inadempienti totali fino al compimento dei 7 anni, **deve essere proposta ai genitori, quale prima scelta, la somministrazione del vaccino esavalente...**

### Perché?

- Riduzione del numero delle sedute vaccinali
- Riduzione del numero delle somministrazioni
- Minori effetti collaterali perché diminuisce il numero delle iniezioni





## Precisazioni sulla corretta lettura delle schede tecniche

Il Board desidera inoltre fornire alcune precisazioni sulla terminologia utilizzata nelle schede tecniche, che è stata fonte di rilevante confusione interpretativa.

### **1) Indicazione dei vaccini**

Una delle parti fondamentali delle schede tecniche vaccinali è il paragrafo 4.1 che definisce l'indicazione del vaccino. E' sulla base di essa che, anche dal punto di vista medico-legale, è stabilita la possibilità di utilizzare il prodotto nelle diverse tipologie di popolazioni.

Ad esempio, i vaccini esavalenti hanno come indicazione 'a partire dalle 6 settimane di vita'. E pertanto non hanno limite superiore di utilizzo.

Considerando che contengono una dose di antigeni "pediatrica" il loro uso è raccomandato fino a 7 anni.

## Raccomandazioni ECDC per la vaccinazione di bambini mai vaccinati

**L'ECDC raccomanda l'impiego di vaccini esavalenti e pentavalenti autorizzati e disponibili in Europa nei bambini fino a 6 anni di età, in tutti quei casi di assenza di documentazione (es. migranti), nei casi di mancato o incompleto svolgimento della vaccinazione primaria DTP-IPV-Hib (inclusa l'immunizzazione per l'epatite B, in accordo con le specifiche linee guida nazionali)**

**Table 3. Vaccinations to be offered in the absence of documented evidence of prior vaccination**

Disease/age group	Children and adolescents (<18 years)	Adults (> 18 years)
<b>Priority vaccinations</b>		
Measles, mumps, rubella	Administer to individuals ≥ 9 months of age. Two doses of MMR* should be administered at least one month apart but preferably longer according to national guidelines. Measles vaccine provided before 12 months of age does not induce protection in all and should be repeated after 12 months of age.	Administer one or two doses of MMR to all individuals, according to national guidelines*
Diphtheria, tetanus, pertussis, polio, Hib	Administer to individuals ≥ 2 months, three doses of DTaP-IPV-Hib (Hib-component only for children <6 years unless other country-specific recommendations) containing vaccines at least one month apart, followed by a booster dose according to national guidelines. Pentavalent- and hexavalent combination vaccines are authorised up to six years of age.	Administer to all adults, three doses of Tdap-IPV- ** containing vaccines according to national guidelines
<b>To be considered</b>		
Hepatitis B	Administer to individuals ≥ 2 months, three doses according to national guidelines*** Administer to new-born infants of HBsAg-positive mothers within 24 hours of birth, according to national guidelines	Administer to all adults, with or without previous screening, according to national guidelines

## Gruppi nei quali sono stati effettuati gli studi

L'indicazione al vaccino **non deve essere confusa con i gruppi di popolazione in cui sono stati effettuati gli studi** di efficacia e sicurezza.

Il fatto che un vaccino abbia studi di sicurezza fino, ad esempio, a 24 mesi, non ne preclude l'utilizzo in fasce di età superiore né inferiore.

Confronto RCP	Esavalente Sanofi Pasteur	Esavalente GSK	Esavalente MSD
Studi clinici Immunogenicità e sicurezza	24 Mesi	36 Mesi	15 Mesi

# Il termine «raccoman

0025847-25/08/2017-DGPRES-



*Ministero della Salute*

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO V – PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

Lettera circolare

**OGGETTO: Carezza vaccino monocomponente anti-Hib: indicazioni di uso nei soggetti a rischio di tutte le età e negli inadempienti fino a 16 anni**

Il PNPV 2017-2019 prevede che la vaccinazione anti-Haemophilus influenzae b sia offerta attivamente, oltre che a tutti i nuovi nati, anche ai soggetti di qualunque età con alcune forme di immunodepressione, che presentino un rischio aumentato di contrarre una infezione invasiva da Hib.

Di conseguenza tale vaccinazione risulta raccomandata, qualora non effettuata in precedenza, in presenza delle seguenti condizioni patologiche:

- Asplenia di carattere anatomico o funzionale o soggetti in attesa di intervento di splenectomia in elezione
- Immunodeficienze congenite o acquisite, quali deficit anticorpale, in particolare in caso di deficit della sottoclasse IgG2 o soggetti HIV positivi
- Deficit del complemento
- Soggetti riceventi trapianto di midollo o in attesa di trapianto di organo solido
- Soggetti sottoposti a chemioterapia o radioterapia per il trattamento di neoplasie maligne.
- Portatori di impianto cocleare

Il termine 'raccomandato' (utilizzato, per esempio, per uno dei vaccini mono Hib) è utilizzato sulla base di evidenze epidemiologiche che suggeriscono un rischio ridotto di malattia sopra tale soglia, ma **non riguarda l'indicazione al vaccino.**

Es.: Se così non fosse non esisterebbero neanche le indicazioni per le categorie a rischio Hib Ministeriali comprendenti tutte le fasce d'età (Pz asplenicici, del complemento..)



# Ministero della Salute

## DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO V – PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

A

ASSESSORATI ALLA SANITÀ REGIONI  
STATUTO ORDINARIO E SPECIALE

ASSESSORATI ALLA SANITÀ PROVINCE  
AUTONOME TRENTO E BOLZANO

U.S.M.A.F.-S.A.S.N. UFFICI DI SANITÀ  
MARITTIMA, AEREA E DI FRONTIERA E  
SERVIZIO ASSISTENZA SANITARIA AL  
PERSONALE NAVIGANTE

MINISTERO DELL'ISTRUZIONE,  
DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA

MINISTERO DEGLI AFFARI ESTERI

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

MINISTERO DELLA DIFESA  
DIREZIONE GENERALE SANITÀ MILITARE

MINISTERO DELL'INTERNO  
DIPARTIMENTO P.S.

DIREZIONE CENTRALE DI SANITÀ

MINISTERO DEL LAVORO E DELLE POLITICHE  
SOCIALI

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

ISTITUTO NAZIONALE PER LA PROMOZIONE  
DELLA SALUTE DELLE POPOLAZIONI  
MIGRANTI E PER IL CONTRASTO DELLE  
MALATTIE DELLA POVERTÀ (INMP)

Lettera circolare

## **OGGETTO: SCHEMA 2018 PER IL RECUPERO DEI MINORI INADEMPIENTI.**

Il Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni, istituito il 25 settembre 2017 presso la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria di questo Ministero, ha predisposto, su richiesta dalle Regioni, le tabelle allegate (Allegato 1), aventi lo scopo di fornire agli operatori impegnati nell'applicazione del DL 73/2017 uno schema di riferimento per il recupero dei soggetti inadempienti.

Le due tabelle e le relative note sono state predisposte tenendo conto dei seguenti criteri:

1. vaccinazioni obbligatorie per anno di nascita
2. stato vaccinale di base (inadempienza totale o parziale)
3. eventuale immunità per pregressa malattia naturale
4. vaccini autorizzati e disponibili nel nostro Paese
5. indicazioni contenute nella scheda tecnica di ciascun vaccino.

La documentazione allegata consente, inoltre, alle competenti autorità locali e regionali di stimare il fabbisogno dei diversi prodotti necessari a vaccinare i nuovi nati e recuperare gli inadempienti, nel breve e lungo periodo, prevenendo possibili situazioni di carenza che, considerata la natura di tipo biologico dei vaccini e la peculiarità e lunghezza del loro ciclo produttivo, potrebbero venirsi a creare ove si effettuasse una programmazione non corretta e/o intempestiva.

### SCHEMA 2018 PER INADEMPIENTI (per tutti i minori 0-16 anni) v.12/01/2018

Il presente documento, attenendosi alle schede tecniche dei vaccini attualmente autorizzati e commercializzati in Italia, indica i prodotti da impiegare nei soggetti inadempienti, senza specifici fattori di rischio, a seconda dell'anno di nascita (vedi tab.1) e tenendo conto dello stato immunitario di base da precedente vaccinazione o da malattia naturale (vedi tab.2).

Si sottolinea che il vaccino di prima scelta per la vaccinazione dei bambini di età <7 anni è l'esavalente in quanto consente di garantire la miglior compliance vaccinale, di seguito sono descritti anche altri prodotti che è possibile impiegare per la vaccinazione primaria e i richiami sia in soggetti di età ≤7 anni, in alternativa all'esavalente, sia nei soggetti di età ≥7 <17 anni.

**Tabella 1: vaccinazione dei soggetti completamente non vaccinati.**

	Ciclo di base in soggetti di età ≥7 anni (ciclo di 3 dosi ad eccezione di anti-Hib e anti-pertosse)							MPR	V <sup>AAA</sup>
	Bivalente dT	Monocomponente polio	Tetraivalente Polio-dTpa per richiami*	Monocomponente Epatite B	Monocomponente Hib	Trivalente morbillo parotite rosolia	Monovalente varicella		
<b>Coorti</b>	Dif-Tet-All Difantrix <sup>^^</sup> Diftrav <sup>^^</sup>	Imovax Polio	PolioBoostrix <sup>o</sup> Tetravac/Tetraxim <sup>oo</sup> Polioinfanrix <sup>ooo</sup>	Engerix B 20 adulti Engerix B 10 HBVaxpro 5 HBVaxpro 10 adulti	Hiberix Act-hib	MMR-VAX- PRO Priorix	Varilrix Varivax		
<b>2000</b>	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B adulti o HBVaxpro adulti)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2001</b>	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B adulti o HBVaxpro adulti)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2002</b>	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi • se ≤15aa: Engerix B 10 o HBVaxPRO 5 • se > 15aa: Engerix B adulti o HBVaxpro adulti	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2003</b>	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBVaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2004</b>	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBVaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2005</b>	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBVaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			

									settimane)	
<b>2006</b>		Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBvaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2007</b>		Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBvaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2008</b>		Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBvaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2009</b>		Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la 3 <sup>a</sup> dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBvaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			
<b>2010 (≥7 anni)</b>		Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per le prime 2 dosi	Si, solo per la terza dose	3 dosi (Engerix B 10 o HBvaxPRO 5)	Si, 1 dose Act-hib	Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)			



Ciclo di base in soggetti inferiore ai 7 anni di età

											Trivalente morbillo parotite rosolia MMR-VAX-PRO Priorix	Monovalente varicella Varilrix Varivax
<b>Coorti</b>	<b>Esavalente<sup>5</sup> DTPa, polio Epatite B, Hib</b>											
	<b>Infanrix Hexa Hexyon Vaxelis</b>											
<b>2010 (&lt;7 anni)</b>	Si**										Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)	
<b>2011</b>	Si (3 dosi)										Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)	
<b>2012</b>	Si (3 dosi)										Si (due dosi, distanziate da almeno 4 settimane)	
<b>2013</b>	Si (3 dosi)										Si (1 dose e 2° dose dal 2018)	
<b>2014 (&gt;36 mesi)</b>	Si (3 dosi)										Si (1 dose e 2° dose dal 2019)	
<b>2014 (&lt;36 mesi**)</b>	Si (3 dosi)										Si (1 dose e 2° dose dal 2019)	
<b>2015</b>	Si (3 dosi)										Si (1 dose e 2° dose dal 2020)	
<b>2016</b>	Si (3 dosi)										Si (1 dose e 2° dose dal 2021)	
<b>2017</b>	Si (3 dosi)										Si (1° dose nel 2018 e 2° dose dal 2022) <sup>www</sup>	Si 1° dose nel 2018 e 2° dose dal 2022) <sup>www</sup>

**Tabella 2: vaccinazione dei soggetti parzialmente immunizzati.**

Già Immunizzato per	≥7 anni	<7 anni	Note
Polio	Se meno di 7 anni, vaccinare come da tabella 1; altrimenti vaccinare come da tabella 1 rimuovendo il Polio monocomponente per le prime due dosi e sostituire il PolioBoostrix con il Boostrix per la terza dose	Vaccinare come da tabella 1 come se il soggetto non fosse vaccinato	E' necessario ripetere la vaccinazione anti-tetanica perché non esistono formulazioni idonee senza la componente tetanica.
Tetano	Vaccinare come da tabella 1 come se il soggetto non fosse vaccinato	Vaccinare come da tabella 1 come se il soggetto non fosse vaccinato	E' necessario ripetere la vaccinazione anti-tetanica perché non esistono formulazioni idonee senza la componente tetanica.
Tetano e Polio	Si dovrà effettuare un ciclo con 2 dosi di bivalente dT e 1 dose finale di trivalente dTap per richiami (Boostrix). Vaccinare anche con monocomponenti per epatite B (3 dosi) e Hib (1 dose) e trivalente MPR (2 dosi).	3 dosi di trivalente DTPa pediatrico (Infanrix o altro prodotto con caratteristiche analoghe disponibile). Se non è disponibile, considerare esavalente. Vaccinare anche con monocomponenti per epatite B (3 dosi) e Hib (1 dose) e trivalente MPR (2 dosi).	E' necessario ripetere la vaccinazione anti-tetanica perché non esistono formulazioni idonee senza la componente tetanica.
Polio, difterite e tetano	1 dose di dTpa (Boostrix). Somministrare, in alternativa, 1 singola dose dTpa-IPV (Polioboostrix) nel caso in cui il soggetto non avesse ancora effettuato la 4 a dose di IPV. Vaccinare anche con monocomponenti per epatite B (3 dosi) e Hib (1 dose) e trivalente MPR (2 dosi).	Somministrare 1 singola dose DTPa pediatrico (Infanrix o altro prodotto con caratteristiche analoghe disponibile) nel caso in cui il soggetto avesse già effettuato la 4ª dose di IPV. Se non è disponibile, somministrare una singola dose di DTPa-IPV (Tetravac o Tetraxim). Somministrare comunque 1 singola dose DTPa-IPV (Tetravac o Tetraxim) nel caso in cui il soggetto non avesse ancora effettuato la 4ª dose di IPV. Vaccinare anche con monocomponenti per epatite B (3 dosi) e Hib (1 dose) e trivalente MPR (2 dosi).	Non è disponibile un prodotto monocomponente contro la pertosse
Difterite, tetano e pertosse	Vaccinare con 3 dosi di monocomponente Polio e monocomponente Hib (1 dose). Vaccinare per MPR (2 dosi).	Vaccinare con 3 dosi di monocomponente Polio e monocomponente Epatite B. Vaccinare con MPR (2 dosi).	
Difterite, tetano, polio e pertosse	Vaccinare con 3 dosi di monocomponente Epatite B. Vaccinare con monocomponente per Hib (1 dose). Vaccinare per MPR (2 dosi).	Vaccinare con monocomponente per Hib (1 dose). Vaccinare per MPR (2 dosi).	
Difterite, tetano, polio, pertosse e epatite B	Vaccinare per MPR (2 dosi).	Vaccinare per MPR (2 dosi).	
Difterite, tetano, polio, pertosse, epatite B e Hib	Vaccinare come da tabella 1 contro difterite-tetano-pertosse-polio-epatite B-Hib. Somministrare 2° dose MPR.	Vaccinare come da tabella 1 contro difterite-tetano-pertosse-polio-epatite B-Hib. Somministrare 2° dose MPR.	
Solo 1 dose di MPR			

# Qual è il panorama dei vaccini esavalenti in Europa?

	Infanrix hexa® <sup>1</sup>	Hexyon® <sup>2</sup>	VAXELIS® <sup>3</sup>
<b>Autorizzazione</b>	2000	2013	2016
<b>Formulazione</b>	Sospensione di 0.5 mL in siringa luer-lock syringe e Hib da ricostituire	<b>Interamente liquido in siringa (0,5 mL)pre-riempita</b>	<b>Interamente liquido in siringa (0,5 mL) pre-riempita con sistema Luer-lock</b>
<b>Componenti pertosse</b>	PT FHA PRN 25 µg 25 µg 8 µg	PT FHA 25 µg 25 µg	PT FHA PRN <b>FIM 2,3</b> 20 µg 20 µg 3 µg <b>5 µg</b>
<b>Hep B e cellule di lievito</b>	10 µg <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	10 µg <i>Hansenula polymorpha</i>	10 µg <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Hib- coniugato</b>	PRP-TT 10 µg	PRP-TT 12 µg	<b>PRP-OMPC 3 µg</b>
<b>Indicazioni età</b>	Neonati a partire da 6 settimane	Neonati e bambini a partire dalle 6 settimane	Neonati e bambini a partire dalle 6 settimane
<b>Dati disponibili</b>	Profilo di sicurezza ed efficacia fino a 36 mesi	Profilo di sicurezza ed immunogenicità fino a 24 m di età	Profilo di sicurezza ed immunogenicità fino a 15 m di età
<b>Dati sui prematuri</b>	Si (nati dopo 24 settimane)	No	Si (n = 111)
<b>Co-somministrazioni</b>	PCV7, PCV10, PCV13, MenC, MenACWY, Rotavirus, MMRV	PCV, MMR, Rotavirus, MenC, MenACWY NO VARICELLA	PCV13, MMRV, Rotavirus, MenC
<b>validità</b>	3 anni a 2° - 8° C		4 anni 2° - 8° C
<b>Stabilità</b>	Fino a 25° C per 72 ore	3 anni 2° - 8° C	Fino a 25° C per 72 hours

PT Tossoides pertussici, FHA Emoagglutinina filamentosa, PRN Pertactina, FIM Fimbrie di tipo 2 e 3, PRP, Polysaccharide polyribosylribitol phosphate

# Vaccinazione esavalente – protezione contro 6 malattie infettive associate ad alta morbilità e mortalità <sup>1,2</sup>

Difterite

Tetano

Poliomielite

Pertosse

Malattie invasive da *Haemophilus influenzae* tipo B

Epatite B

**Outbreaks si verificano  
in Europa nonostante  
la disponibilità di  
vaccini efficaci<sup>3</sup>**

- **SEBBENE LE STRATEGIE VACCINALI ABBIANO RIDOTTO L'IMPATTO DI QUESTE MALATTIE SULLA SALUTE PUBBLICA, NESSUNA DI QUESTE È STATA COMPLETAMENTE ERADICATA <sup>3-7</sup>**

1. Gentile A, et al. *Intl J Infect Dis*. 2010;14:e649–e658

2. CDC. Poliomyelitis. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, et al., 13th ed. Washington, DC. Public Health Foundation; 2015;297-310.

3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report 2014: Vaccine preventable diseases.

4. World Health Organization (WHO). *Hepatitis B vaccines WHO position paper*. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(40):405–420.

5. ECDC Annual epidemiological report 2015. Hepatitis B.

6. WHO. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(39):413–428.

7. ECDC Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive *Haemophilus influenzae* diseases.

## *Hexyon ad oggi*

- 2002 Inizio del progetto di R&S
- 2004 Trial di Fase I  
Trial di Fase II
- 2006 1<sup>st</sup> Trial di Fase III
- 2012 : EMA → opinione scientifica positiva  
(di riferimento per registrazioni )
- 2015: Lancio in Italia  
EMA autorizza schedula 2+1
- Apr 2016 EMA modifica indicazioni 4.1  
→ da 6 settimane, senza limite di età superiore
- Sett 2017: **>25 milioni di dosi distribuite**  
**HEXYON registrato in >100 nazioni**

**Dallo sviluppo clinico  
internazionale  
al lancio in Europa  
e in Italia: 25 trial clinici  
in popolazioni di diverse etnie**

# EPAR EMA, riassunto per il pubblico



EMA/410340/2016  
EMA/H/C/002796

Riassunto (EPAR) destinato al pubblico

## Hexyon

Vaccino coniugato (adsorbito) contro difterite, tetano, pertosse (componente acellulare), epatite B (rDNA), poliomielite (inattivato) ed *Haemophilus influenzae* di tipo b

## Perché Hexyon è approvato?

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha deciso che i benefici di Hexyon sono superiori ai rischi e ha raccomandato che ne venisse approvato l'uso nell'UE.

Il CHMP ha rilevato che Hexyon ha dimostrato di produrre livelli anticorpali protettivi contro infezioni da difterite, tetano, pertosse, virus dell'epatite B, poliovirus e *H. influenzae* di tipo b nei bambini di età compresa tra sei settimane e due anni, a prescindere dall'origine etnica. Benché per i bambini di oltre due anni non vi siano dati disponibili, non sussistono elementi a indicare che si possa avere una risposta diversa nei bambini più grandi.



EMA/410340/2016  
EMA/H/C/002796

EPAR summary for the public

## Hexyon

Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed)

## Why is Hexyon approved?

The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decided that Hexyon's benefits are greater than its risks and recommended that it be approved for use in the EU.

The CHMP noted that Hexyon has been shown to produce protective antibody levels against diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis and *H. influenzae* type b infections in children between six weeks and two years of age regardless of ethnicity. Although no data are available in children older than 2 years, there is no indication that older children would respond differently.

Hexyon - EMA - EPAR summary for the public.

Versione ITA: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR - Summary for the public/human/002796/WC500145761.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002796/WC500145761.pdf)

Versione ENG: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Summary for the public/human/002796/WC500145761.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002796/WC500145761.pdf)

## Principali caratteristiche del vaccino esavalente Hexyon

- **indicato per la vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini da 6 settimane di età contro: difterite, tetano, pertosse, epatite B, poliomielite e patologie invasive da Haemophilus Influenzae tipo b**
- **schedula 2+1**
- **modalità impiego secondo PNPV → a 3, 5 e 11 mesi età o intervalli 0, 2, 8 mesi; impiego in bambini più grandi autorizzato EMA, ECDC e raccomandazioni inter/nazionali**
- **Cosomministrabile in stessa seduta con altri vaccini, come indicato in calendario PNPV 2017-2019, tranne varicella**
- **interscambiabilità → Sì, a prescindere dal vaccino precedentemente impiegato (esavalente e/o pentavalente)**
- **pretermine → Sì, con stessa schedula nato a termine**

### Antigeni contenuti in Hexyon

Tossoide difterico purificato	≥20 IU
Tossoide tetanico purificato	≥40 IU
Antigeni acellulari della pertosse - Tossoide pertussico (PT) - Emoagglutinina Filamentosa (FHA)	25 µg 25 µg
Polio virus inattivato (IPV) Type 1 poliovirus (Mahoney) Type 2 poliovirus (MEF-1) Type 3 poliovirus (Saukett)	40 units 8 units 32 units
Antigene Epatite B (HBsAg) Purified recombinant hepatitis B surface antigen	10 µg
<i>PRP Hemophilus Influenzae tipo b</i>	12 µg

Adjuvanti: idrossido di Alluminio, idratato (0.6mg)

**Non contiene conservanti**

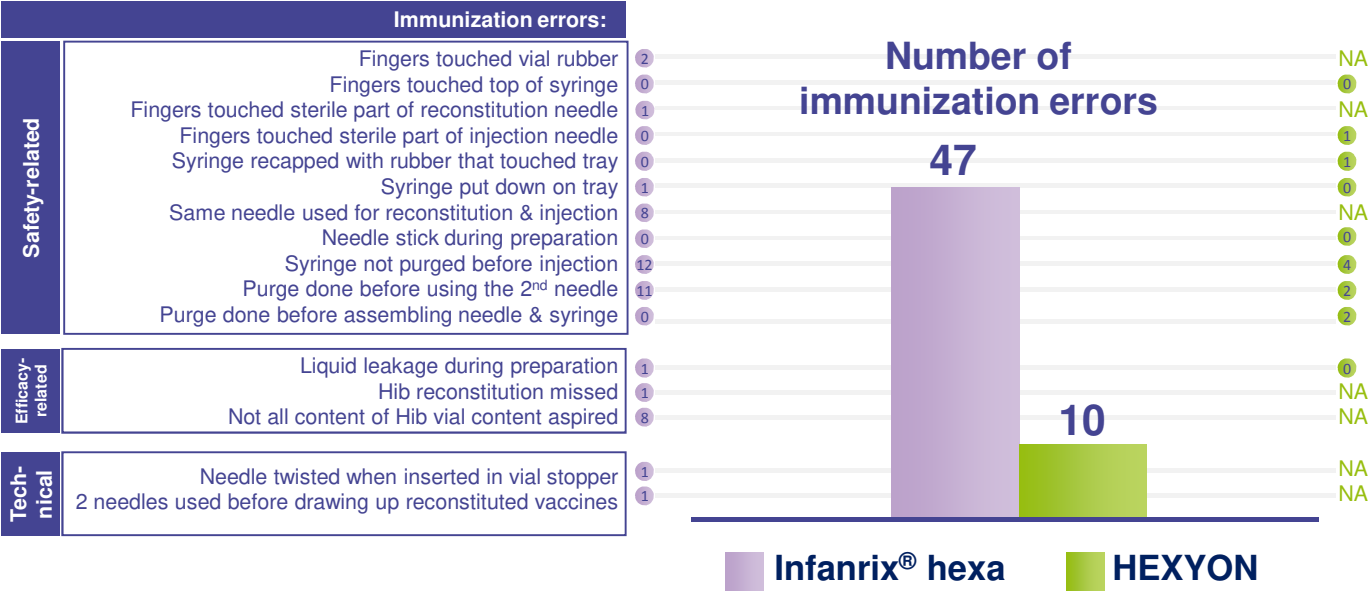
# VANTAGGIO DELLA FORMULAZIONE “PRONTA ALL’USO” DI HEXYON



Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study  
 Ilse De Coster<sup>a,\*</sup>, Xavier Fournie<sup>b</sup>, Céline Faure<sup>b</sup>, Eddy Ziani<sup>c</sup>, Laurence Nicolas<sup>c</sup>, Benoit Soubeyrand<sup>c</sup>, Pierre Van Damme<sup>a</sup>

**T&M study results:**

**Nearly 5 TIMES LESS RISK of mishandling as compared to Infanrix<sup>®</sup> hexa**



- Fewer manipulations reduce the risk of immunization errors that could have detrimental consequences on vaccine safety and efficacy



## ***Utilizzo di Hexyon con schedula 2+1 basato su evidenze scientifiche***

- Decisione EMA su idoneità utilizzo schedula 2+1 basata su risultati del trial A3L38, inclusi in RCP dal 2015
- Articolo scientifico pubblicato a Gennaio 2017

VACCINE REPORTS

---

Studio randomizzato, controllato di DTaP-IPV-HB-PRP-T, un vaccino esavalente pronto all'uso, somministrato secondo una schedula a 3, 5 e 11-12 mesi

*Timo Vesikari, MD,\* Sven-Arne Silfverdal, MD, PhD, MPH,† Emilia Jordanov, MD,‡ e  
Emmanuel Feroldi, MD§*

## *Efficacia della componente pertussica*

- L'OMS ritiene che tutti i vaccini acellulari autorizzati, a prescindere dal numero di componenti della pertosse contenuti, garantiscano una protezione efficace<sup>(3)</sup>



Although some systematic reviews have favoured multi-component aP vaccines over vaccines with 1 or 2 aP components, taken together with the experience of vaccine use in countries,<sup>12, 40</sup> evidence is not sufficient to establish any significant difference in vaccine effectiveness of aP vaccines with differing numbers of components. These effectiveness values relate to rela-

<b>Contents</b>	<b>Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015</b>	<b>Note de synthèse: Position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux – août 2015</b>
433 Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015		

- L'elemento chiave per il controllo della pertosse è implementare una strategia vaccinale efficace per la serie primaria e per tutti i richiami (bambini, adolescenti e adulti, e in gravidanza), a prescindere dal tipo di vaccino utilizzato e dal numero di componenti in esso contenute <sup>(4)</sup>

- 
1. Plotkin A, et al. A DTaP–IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim™): a review of 16 years' clinical experience
  2. RCP Hexyon
  3. WHO, pertussis position paper, 2015
  4. Gabutti et al, Pertussis: current perspectives on epidemiology and prevention, RIAP marzo 2014
-

## La prevenzione della pertosse con la vaccinazione esavalente... e non solo

La pertosse si sconfigge con adeguate coperture vaccinali, implementando richiami nel bambino, adolescente e adulto, mantenendo elevate coperture

- improprio confrontare i vaccini contro la pertosse solo sul numero di componenti in essi contenuti
- più corretto considerare l'efficacia immunologica (sebbene per la pertosse non c'è un correlato di sieroprotezione; ma >4-VR, cioè risposta al vaccino) e soprattutto l'effectiveness e la sorveglianza epidemiologica
- effectiveness è dimostrata dai programma di sorveglianza epidemiologica in Svezia, Danimarca e Giappone ha dimostrato che tutti i vaccini sono efficaci, indipendentemente dal numero di componenti della pertosse

Rivista di Immunologia  
e Allergologia Pediatrica

tre 2017 • 1-8

Giovanni Corsello

Professore Ordinario di Pediatria  
Università degli Studi di Palermo

Parole chiave: **pertosse,**  
**vaccinazioni, comunicazione**  
**vaccinale**

## La pertosse: una malattia che si sconfigge con adeguate coperture vaccinali

### Abstract

La pertosse è una malattia infettiva che colpisce nelle sue forme gravi soprattutto i bambini nel primo anno di vita, ma che si può contrarre a ogni età. La diffusione della malattia può essere prevenuta attraverso l'implementazione di strategie vaccinali che prevedano l'immunizzazione primaria dei neonati e richiami nei bambini, adolescenti e adulti; anche attraverso la chiamata attiva. Inoltre, l'immunizzazione con dTp delle donne in gravidanza si è rivelato l'intervento più efficace per proteggere il neonato dalla pertosse nei primi mesi di vita. Relativamente ai vaccini impiegati contro la pertosse, questi sono disponibili in diverse formulazioni e hanno tutti dimostrato simile efficacia e tollerabilità, a prescindere dal numero di componenti acellulari della *Bordetella P.* in essi contenuti. Risulta cruciale aumentare il livello di conoscenza e di informazione su malattie per le quali esistono efficaci opportunità di prevenzione vaccinale, con iniziative di comunicazione in favore delle vaccinazioni.

## ***Razionale per l'utilizzabilità di Hexyon nei bambini nati pretermine***



**Hexyon è indicato per tutti i bambini da 6 settimane di età**

- senza limitazione per settimane di gestazionale alla nascita → nessuna controindicazione (come altri esavalenti)
- Può quindi essere usato nei nati pretermine con schedula 2+1, a 3, 5, 11 mesi di età, in accordo al PNPV vigente

**I nati pretermine non richiedono una schedula particolare**

- le vaccinazioni sono molto importanti e utili nei prematuri perché questi sono particolarmente suscettibili alle infezioni prevenibili con i vaccini (es. Hib)
- **Già dalla 26<sup>a</sup> settimana di gestazione il feto ha un corredo immunitario di cellule B e T simile al nato a termine**, confermato da numerosi studi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di tutti i vaccini nei prematuri

### **RAZIONALE SCIENTIFICO**

1. RCP di Hexyon
2. RCP di Infanrix hexa
3. Chiarimenti circa la schedula del vaccino esavalente nei lattanti nati prematuri. SIN e SIP, 4 Marzo 2016
4. Immunization in Preterm and Low Birth Weight Infants – Red Book, 30° edition - American Academy of Pediatrics
5. Rechavi et Al, Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development
6. Esposito et Al – Vaccines and preterm neonates: why, when and with what

## ***Posizione congiunta SIP-SIN***

SIP e SIN hanno pubblicato un documento congiunto di chiarimento raccomandando che:

- **i nati pretermine vengano vaccinati alla stessa età dei nati a termine, indipendentemente da settimane di gestazione e senza ritardare**, in accordo con linee guida internazionali
- **la mancanza di specifica indicazione non rappresenta controindicazione**
- di attenersi a indicazioni RCP senza modificare e/o posticipare la seduta vaccinale



Attualmente sul nostro territorio nazionale è disponibile anche un altro vaccino esavalente (Hexyon)<sup>6</sup>, nella cui scheda tecnica non viene riportata alcuna specifica schedula vaccinale per i prematuri.

Questa situazione ha creato negli operatori sanitari grande disorientamento circa l'opportuna strategia vaccinale da mettere in atto per il neonato pretermine e circa il vaccino esavalente da utilizzare.

Fermo restando che la mancanza di una specifica indicazione in una scheda tecnica non rappresenta una reale "controindicazione" all'utilizzo di un determinato prodotto, in attesa di ulteriori validi evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo di specifiche ed efficaci schedule vaccinali per i neonati pretermine, codeste Società scientifiche, nel pieno rispetto di quanto riportato nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e/o Foglio Illustrativo (FI), raccomandano di attenersi scrupolosamente alla specifica indicazione riportata nella scheda tecnica relativa ai vaccini in dotazione al momento, senza essere tenuti a modificare e/o eventualmente posticipare la stessa seduta vaccinale. E' doveroso ricordare a tutti gli operatori sanitari di non abbassare la guardia sulla opportunità di proteggere indirettamente il neonato prematuro con l'aggiornamento (recupero) dell'immunità vaccinale dell'entourage familiare (incluse persone in contatto regolare) di qualsiasi età.

## Recenti evidenze sullo sviluppo fetale del sistema immunitario

Già alla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione la linfopoiesi determina una certa differenziazione del sistema immunitario

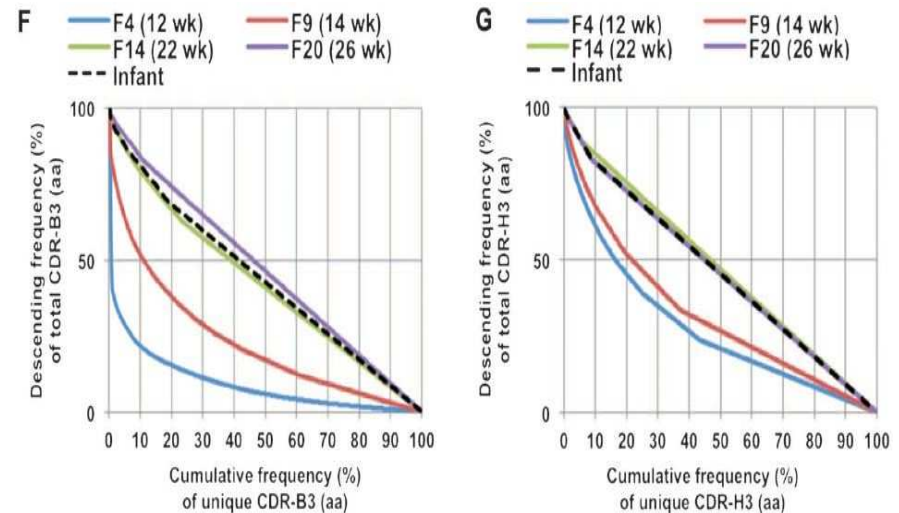
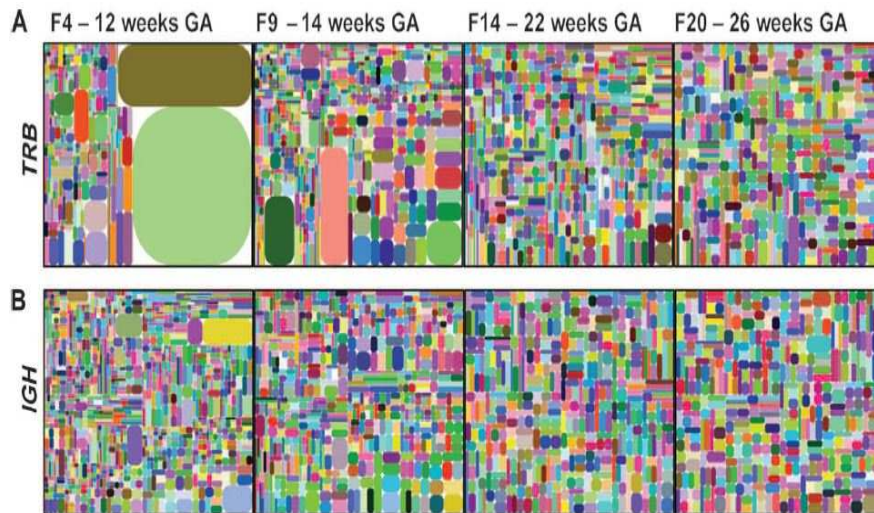
- progressiva maturazione delle cellule B e T, più precoce per le prime
- il feto a 26 settimane ad avere una produzione immunoglobulinica efficace simile a quella del nato a termine

### HUMAN IMMUNOLOGY

## Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development

Diversità del recettore  $\beta$  del linfocita T (TRB, fig.A) e repertorio delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGH, fig.B) nel sangue fetale da 12 a 26 settimane di gestazione.

Rappresentazione grafica della frequenza cumulativa dei singoli clonotipi versus totale clonotipi di TRB (CDR-B3) e IGH (CDR-H3) nel sangue fetale da 12 a 26 settimane di gestazione.



# L'esperienza Toscana ha dimostrato che gli esavalenti prevengono le meningiti da Hib in tutti i bambini, anche nei pretermine

Dal 2007 al 2017

- 310.000 nati
- 21.000 pretermine, 2.100 prima di 32 settimane
- 2007-2015 Infanrix hexa; dal 2016 Hexyon
- Tutti i neonati sono stati vaccinati con 2+1, anche pretermine
- Sorveglianza molecolare (Meyer) su malattie invasive da Hib dimostra che questo schedula è sicura ed efficace, anche per i pretermine
- Hexyon ha 12µg di PRP/Hib ;Infanrix 10µg (entrambi sono coniugati al tossoide tetanico) → hanno dimostrato di essere efficaci nel prevenire le malattie invasive da Hib

RIAP

Rivista di Immunologia  
e Allergologia Pediatrica  
tre 2017 • 1-8

Chiara Azzari  
Silvia Ricci  
Francesca Lippi  
Clementina Canessa

Servizio di Immunologia,  
Dipartimento di Scienze della  
Salute, Ospedale Pediatrico  
Universitario Meyer, Firenze

Parole chiave: **vaccino  
esavalente, carico antigenico,  
nati pretermine**



## Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare

### Abstract

La vaccinazione esavalente ha un'importanza fondamentale. Le malattie che vengono prevenute mediante il vaccino esavalente sono tutte estremamente gravi e potenzialmente letali. Nonostante che gli sforzi vaccinali fatti nei decenni passati abbiano drasticamente ridotto il numero dei casi, tali malattie non sono scomparse. La quantità di antigeni contenuta nel vaccino esavalente è estremamente limitata: un solo antigene per difterite e un solo antigene per tetano, ad esempio. La somma di tutti gli antigeni inclusi nell'esavalente è ampiamente inferiore agli antigeni che possono trovarsi all'interno di un patogeno qualunque, come lo streptococco o un virus influenzale. Il vaccino pertanto non rappresenta un sovraccarico per il sistema immunitario, che è perfettamente in grado di rispondere a molti antigeni contemporaneamente proprio perché in natura ogni patogeno è costituito da molteplici antigeni. La vaccinazione con esavalente dei bambini pretermine deve essere effettuata tenendo conto dell'età cronologica del bambino e non dell'età gestazionale. Il pretermine infatti ha una capacità di rispondere agli antigeni paragonabile a quella dei nati a termine.

**2 malattie invasive da Haemophilus (1 meningite, 1 sepsi)**

**1 figlio di antivaccinatori**

**1 ipo-gammaglobulinemia**

**NESSUNO PREMATURO**

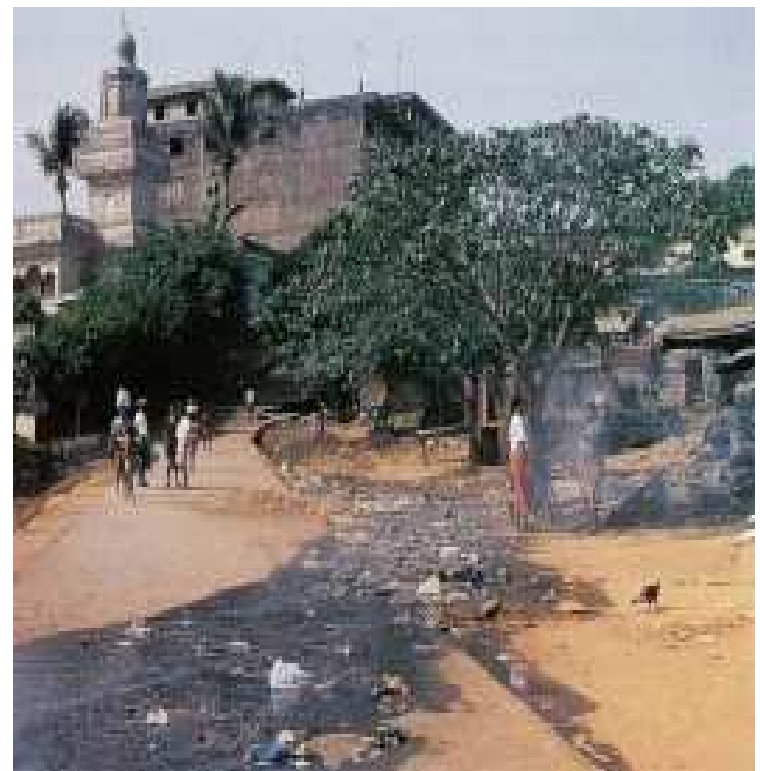
VACCINO  
ANTIROTAVIRUS  
PRIMA CHE SI PUO'





# Rotavirus

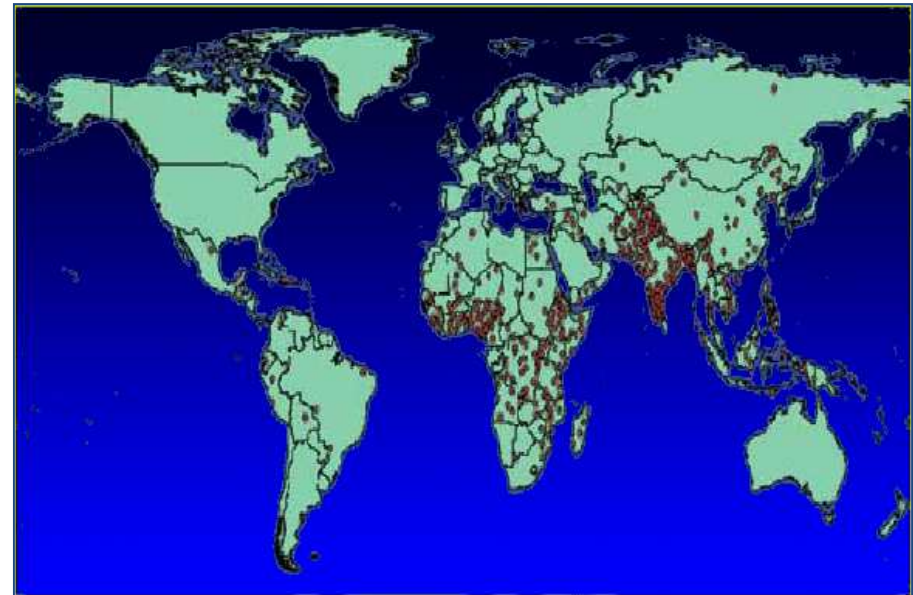
- Diarrea
- Vomito
- Disidratazione
- Shock
- Morte



---

# Epidemiologia

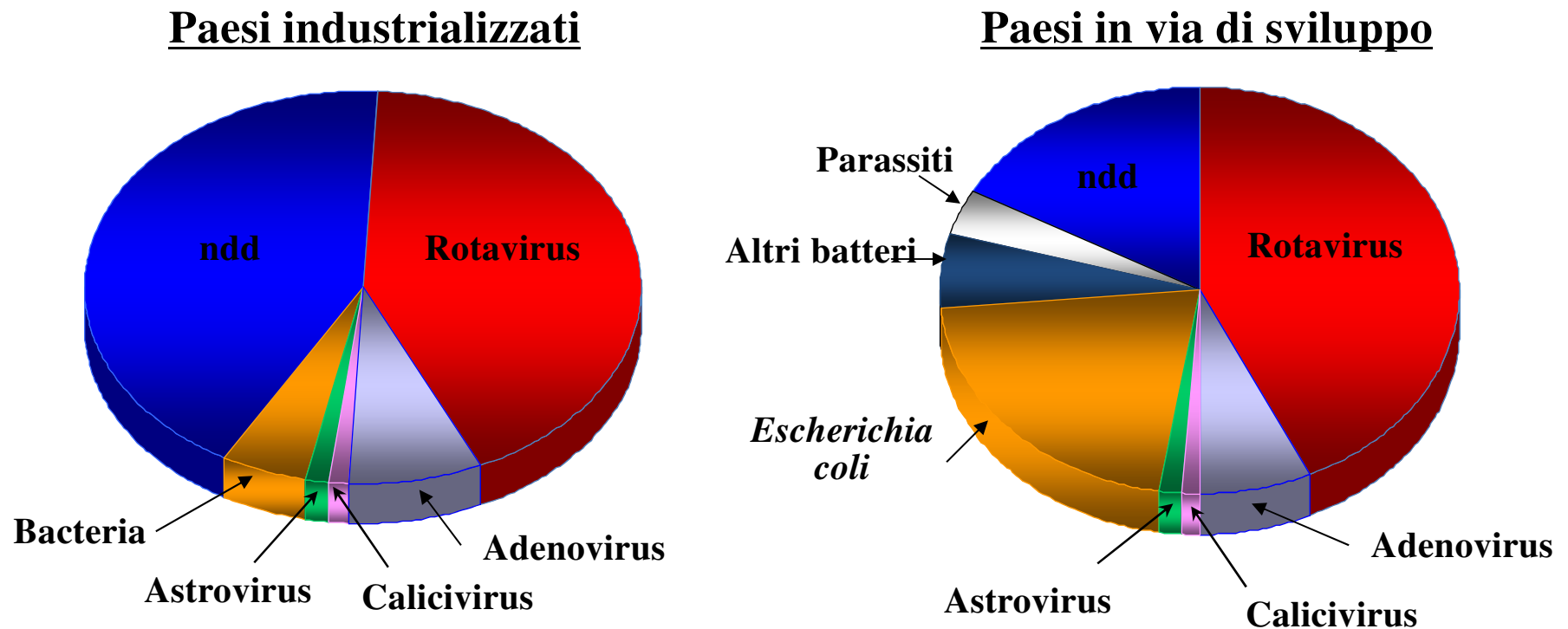
- I Rotavirus sono i principali agenti etiologici della gastroenterite acuta (GE) nei bambini di tutto il mondo
- Globalmente ogni anno causano > 135 milioni di casi di GE acuta infantile
- Ogni anno determinano circa 600.000 decessi, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo



<sup>1</sup>Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998 4(4) 561–570; <sup>2</sup>Linhares and Bresee, Pan Am J Public Health 2000 8(5) 305–331; <sup>3</sup>Parashar et al, Emerg Infect Dis 2003 9(5) 565–572; Parashar UD et al, Emerg Infect Dis 2006; 12:304-6

# Rotavirus: ogni anno sono responsabili a livello mondiale di circa 1/3 degli episodi di diarrea acuta

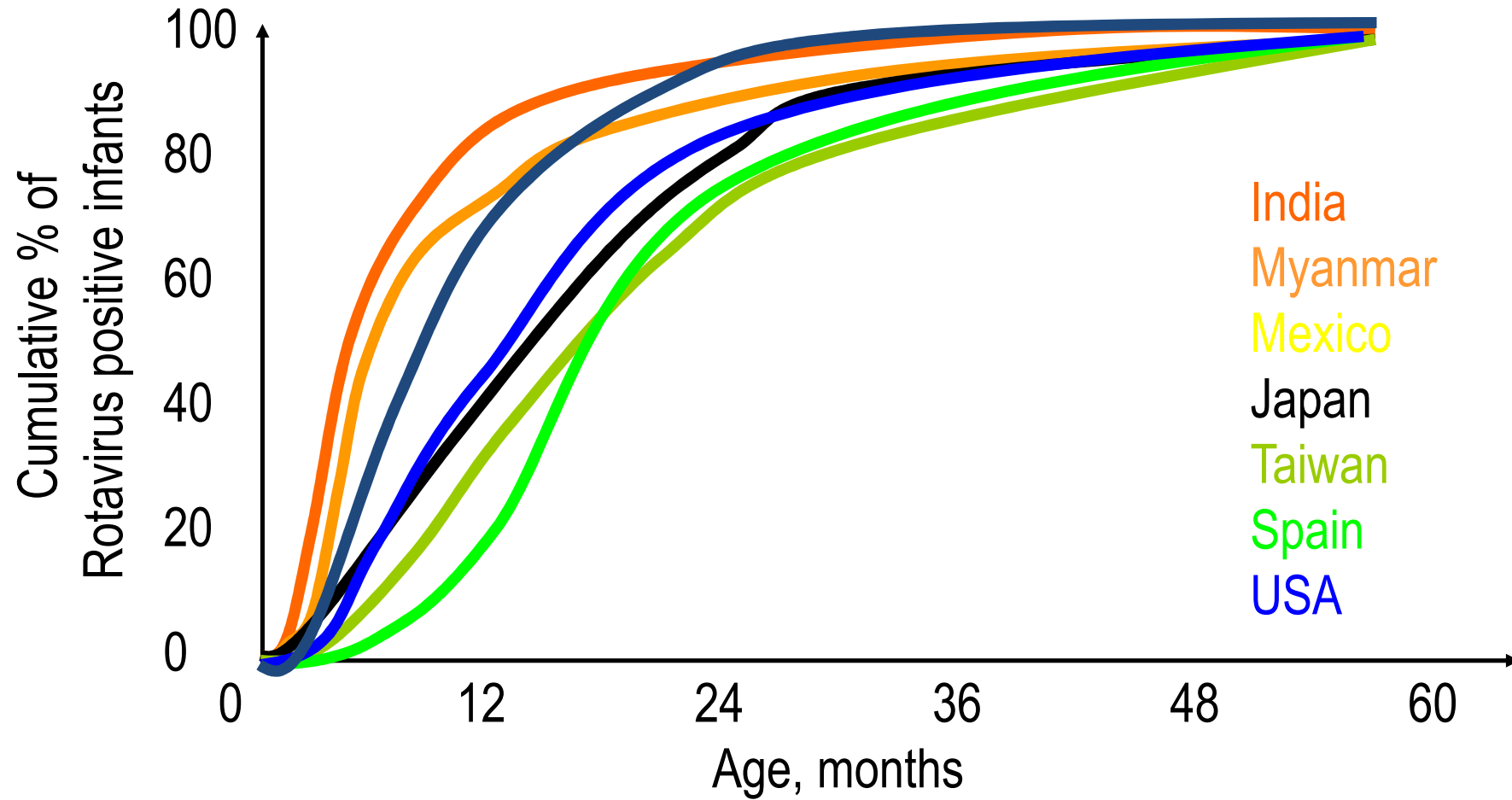
L'incidenza di RVGE è simile nei paesi industrializzati ed in quelli in via di sviluppo<sup>1</sup>



<sup>1</sup>Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998;4(4):561-570

Figure: Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields Virology 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:1659

# UN VIRUS DEMOCRATICO



# Impatto RVGE in Italia nei bambini <5aa di età

Incidenza annuale di Infezioni  
da rotavirus nei bambini sotto i 5 anni in Italia



## Protezione fornita dall'infezione naturale

- La maggior parte dei bambini sono infettati più di una volta
- L'infezione naturale attenua la severità delle infezioni successive
  - I bambini diventano immuni dopo 1–3 infezioni
- Infezioni ripetute sostenute dallo stesso ceppo sono generalmente rare
- **due** infezioni conferiscono virtualmente il 100% di protezione contro le diarree moderate/severe da rotavirus, indipendentemente dal sierotipo
  - L'immunità produce una guarigione accelerata da una infezione successiva
  - Non protegge da una re-infezione o da una forma lieve di malattia

# Modalità di trasmissione - 1

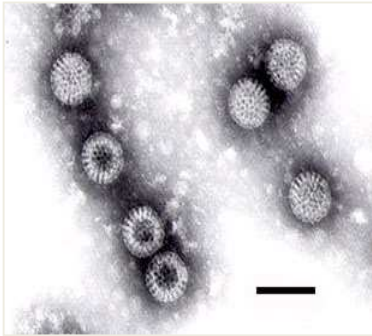


- **Principale: oro-fecale**
- **Altre possibili modalità:**
  - Secrezioni respiratorie (droplets)
  - Contatto persona-persona (mani)
  - Superfici ambientali contaminate
- **La trasmissione avviene indipendentemente dal livello igienico-sanitario**

Fischer et al Vaccine 2004; 22S:S49-S54  
Dennehy Pediatr Infect Dis J 2000;19:S103-5;  
Linhares and Bresee, Pan Am J Public Health  
2000;8(5):305-30;  
Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998;4(4):561-70;

Kapikian AZ et al. In: Virology in Fields, 2001  
Kapikian AZ et al. Dev Biol Stand 1983  
Ward RL et al. J Infect Dis 1986  
Bishop RF. Arch Virol 1996  
Richardson S et al. Lancet 1998  
Ansari SA. Review of Infectious Diseases 1991

## Modalità di trasmissione - 2



- **Contagiosità elevata**
- **Dose minima infettante bassa: 10 PFU**
- **Elevata concentrazione nelle feci:  $>10^{10}$  virioni/g**
- **Eliminazione prolungata (8-10 gg)**
- **Elevata resistenza su mani, superfici, acqua**

Fischer et al Vaccine 2004; 22S:S49-S54

Dennehy Pediatr Infect Dis J 2000;19:S103-5;

Linhares and Bresee, Pan Am J Public Health 2000;8(5):305-30;

Parashar et al, Emerg Infect Dis 1998;4(4):561-70;

Kapikian AZ et al. In: Virology in Fields, 2001  
Kapikian AZ et al. Dev Biol Stand 1983  
Ward RL et al. J Infect Dis 1986  
Bishop RF. Arch Virol 1996  
Richardson S et al. Lancet 1998 **11**  
Ansari SA. Review of Infectious Diseases 1991



## Obiettivi della vaccinazione anti-rotavirus

- Mimare la risposta immune conseguente all'infezione naturale per:
  - Proteggere contro le forme di malattia moderate/severe
  - Prevenire le ospedalizzazioni e le morti
  - Attenuare la severità e la durata di malattia
  - Ridurre i costi socio-economici

# Vaccini antirotavirus

## Rotarix

- Dopo la ricostituzione, 1 dose (1ml):  
**Rotavirus umano** ceppo RIX4414 (vivo attenuato) non meno di 1.000.000 CCID<sub>50</sub>
- 2 dosi dalla 6<sup>a</sup> settimana di vita
- intervallo minimo di 4 settim. tra le dosi
- ciclo completato entro le 24 settim. di vita (preferibilmente entro 20-22 settim.)

*Documento reso disponibile da AIFA il 20/05/2017*

## Rotateq

- Dopo la ricostituzione, 1 dose (2ml soluzione orale):  
Riassortante di **rotavirus umano-bovino**  
Tipo G1 non meno di 2,2 x 1.000.000 UI  
Tipo G2 non meno di 2,8 x 1.000.000 UI  
Tipo G3 non meno di 2,2 x 1.000.000 UI  
Tipo G4 non meno di 2,0 x 1.000.000 UI  
Tipo P1A (8) non meno di 2,3 x 1.000.000 UI
- 3 dosi dalla 6<sup>a</sup> settimana di vita
- 1<sup>a</sup> dose non oltre le 12 settimane di vita
- intervallo minimo di 4 settim. tra le dosi
- ciclo completato entro le 32 settim. di vita (preferibilmente entro le 20-22 settim.)

*Documento reso disponibile da AIFA il 11/10/2017*

## Interscambiabilità:

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Poiché non esistono dati in merito all'interscambiabilità di RotaTeq con un altro vaccino anti rotavirus, si raccomanda di somministrare, ai lattanti che hanno assunto RotaTeq per la prima immunizzazione anti rotavirus, questo stesso vaccino per le successive dosi.



# Cosomministrazioni

La co-somministrazione di RotaTeq con vaccini contenenti uno o più dei seguenti antigeni, a circa 2, 4 e 6 mesi di età, ha dimostrato che le risposte immunitarie ed i profili di sicurezza dei vaccini somministrati non sono stati influenzati:

- vaccino difterico-tetanico-pertussico acellulare (DTaP)
- vaccino dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib)
- vaccino della poliomielite inattivato (IPV)
- vaccino dell'epatite B (HBV)
- vaccino pneumococcico coniugato (PCV)
- Vaccino meningococcico coniugato. di gruppo C

**RotaTeq può essere somministrato in concomitanza con i vaccini dell'infanzia monovalenti o combinati (esavalente), contenenti uno o più dei seguenti antigeni: DTaP, Hib, IPV o OPV, HBV, PCV e MenC**



## A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program

Miguel O’Ryan · Jeffrey Stoddard ·  
Daniela Toneatto · James Wassil · Peter M. Dull

Published online: 12 December 2013  
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

In studies V72P12 and V72P13, the use of the licensed rotavirus vaccines (Rotarix<sup>TM</sup> and Rotateq<sup>TM</sup>) was permitted but not required according to the study protocol. Although not prospectively studied, over 300 study participants throughout the two studies received at least one dose of rotavirus vaccine concomitantly with 4CMenB and routine vaccines. Given the differences in routes of administration (oral vs. intramuscular), and vaccine classification (live-attenuated vs. inactivated), it was not unexpected that, after three doses of 4CMenB in 200–202 of these subjects, there were no clinically relevant effects

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Invaginazione intestinale

#### RotaTeq®

A scopo precauzionale, il personale sanitario deve monitorare qualunque sintomo sia indicativo dell'invaginazione intestinale (dolori addominali severi, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e/o febbre alta), poiché i dati derivanti dagli studi osservazionali indicano un aumentato rischio di invaginazione intestinale, nella maggior parte dei casi entro 7 giorni dalla vaccinazione anti rotavirus (vedere paragrafo 4.8).

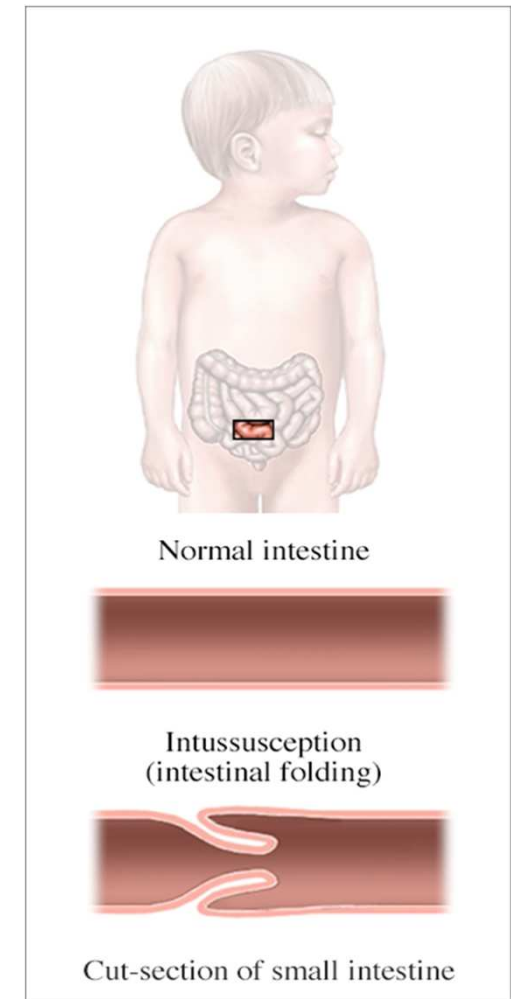
I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi ai propri referenti sanitari.

#### Rotarix

Il personale sanitario, a titolo precauzionale, deve monitorare qualunque sintomo indicativo dell'invaginazione intestinale (gravi dolori addominali, vomito persistente, presenza di sangue nelle feci, gonfiore addominale e /o febbre elevata) dal momento che i dati provenienti dagli studi osservazionali di sicurezza indicano un aumento del rischio di invaginazione intestinale nella maggior parte dei casi entro i 7 giorni successivi alla vaccinazione verso rotavirus (vedere paragrafo 4.8). I genitori/tutori devono essere avvisati di riferire immediatamente tali sintomi al loro medico.

# Invaginazione intestinale e Vaccinazione RV

- Il termine indica la penetrazione di un segmento intestinale in quello immediatamente successivo, come può avvenire con un [telescopio](#). Il tratto che migra viene detto *intussusceptum*, o "invaginato", mentre il segmento che accoglie la migrazione prende il nome di *intussusciens*.
- Questa condizione è molto più frequente nei [neonati](#) rispetto agli adulti (92% dei casi), con un'incidenza di circa 1-4 casi su 1000 nati vivi, e si manifesta tra il VI e il IX mese di vita. Predilige il sesso maschile (3:2). È stato correlato al periodo centrale delle stagioni estiva e invernale, suggerendo un ruolo eziologico per il cambiamento della [flora batterica intestinale](#); tra l'altro nei bambini non può essere reperita alcuna causa anatomica o patologica responsabile, cosa che fa definire la patologia [idiopatica](#).
- I sintomi includono: immediato e severo dolore addominale, vomito frequente, e feci sanguinanti



*RotaShield*, a vaccine for rotavirus developed by Wyeth Laboratories.

Brands mentioned are trademarks of their respective owners.

1. Heyse JF et al. *Clin Trials*. 2008;5:131–139. 2. Punnoose AR et al. *JAMA*. 2012;307:628. 3. Vesikari T et al. *N Engl J Med*. 2006;354:23–33. 4. Shui IM et al. *JAMA*. 2012;307:598–604.

# RotaTeq® (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent)

## Rischio di invaginazione intestinale (IS)

- La vaccinazione con RotaTeq non è stata associata ad un rischio aumentato statisticamente significativo di invaginazione intestinale (IS) in:
  - un ampio studio di pre licenza controllato con placebo (REST)<sup>1</sup>
  - un studio di sorveglianza sulla sicurezza post-licenza (2006-2009)
- Nello studio più recente sulla sorveglianza della sicurezza post licenza FDA (PRISM), casi di IS sono stati osservati nell'associazione temporale entro 21 giorni dalla prima dose di RotaTeq, con un raggruppamento dei casi nei primi 7 giorni. Sulla base dei risultati, circa 1 e 1,5 casi di IS in eccesso si verificano su 100.000 bambini vaccinati negli USA entro 21 giorni dalla prima dose di RotaTeq (più di 1.2 million di vaccinazioni somministrate a lattanti 5–36 sett.di vita (507,000 erano 1° dosi)
- FDA ritiene che i benefici della vaccinazione contro il RV continuino a superare i rischi associati alla vaccinazione, compreso il rischio di IS

FDA=Food and Drug Administration; REST=Rotavirus Efficacy and Safety Trial; PRISM=Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring

1. Vesikari T et al. *N Engl J Med.* 2006;354:23–33. 2. US FDA. [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm356758.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm356758.htm). Accessed April 17, 2016.





# Vaccino antirotavirus



Offerta gratuita dalla **sesta settimana** di vita:

- per massima efficacia (forme più gravi di gastroenteriti nei più piccoli ed ospedalizzazione)
- per massima sicurezza (quasi assenza dei rarissimi casi di invaginazione)

Vaccinare prima per proteggere prima e in modo più sicuro



*Ministero della Salute*

0025146-14/08/2017-DGPRE-DGPRE-P

Circolare recante prime indicazioni operative riguardanti il comma 1-quater, art. 1 del decreto-legge n. 73 del 7 giugno 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” (17G00132) (GU Serie Generale n.182 del 05-08-2017).

Si riporta di seguito uno schema sintetico delle indicazioni per anno di nascita:

Vaccinazione \ Anno	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017 ->	
anti-meningococcica B																		X
anti-meningococcica C												X	X	X	X	X	X	X
anti-pneumococcica												X	X	X	X	X	X	X
anti-rotavirus																		X

Si tratta di vaccinazioni già previste in offerta attiva e gratuita dal calendario vaccinale del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ed incluse tra i Livelli Essenziali di Assistenza, in quanto rivestono una elevata importanza di Sanità Pubblica in termini di protezione dell'individuo e della comunità.

Le predette vaccinazioni, pur mantenendo un ottimo profilo di sicurezza e di efficacia, non sono state incluse tra quelle obbligatorie in ragione del fatto che le malattie che prevengono si verificano con minore frequenza nel nostro Paese o hanno una minore trasmissibilità nell'ambito comunitario scolastico.

# Ruolo attivo del PDF

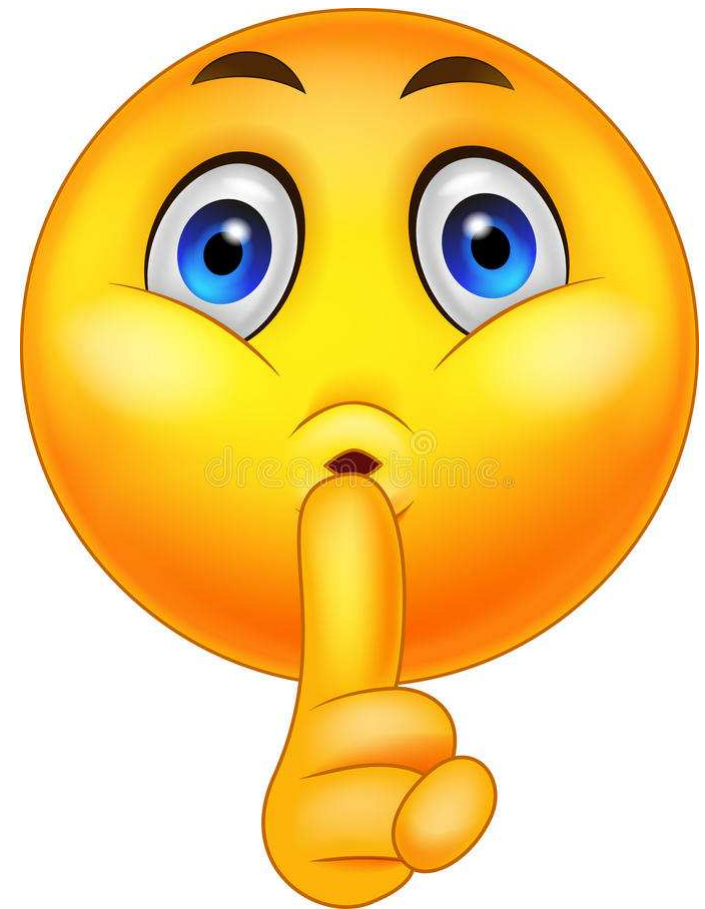


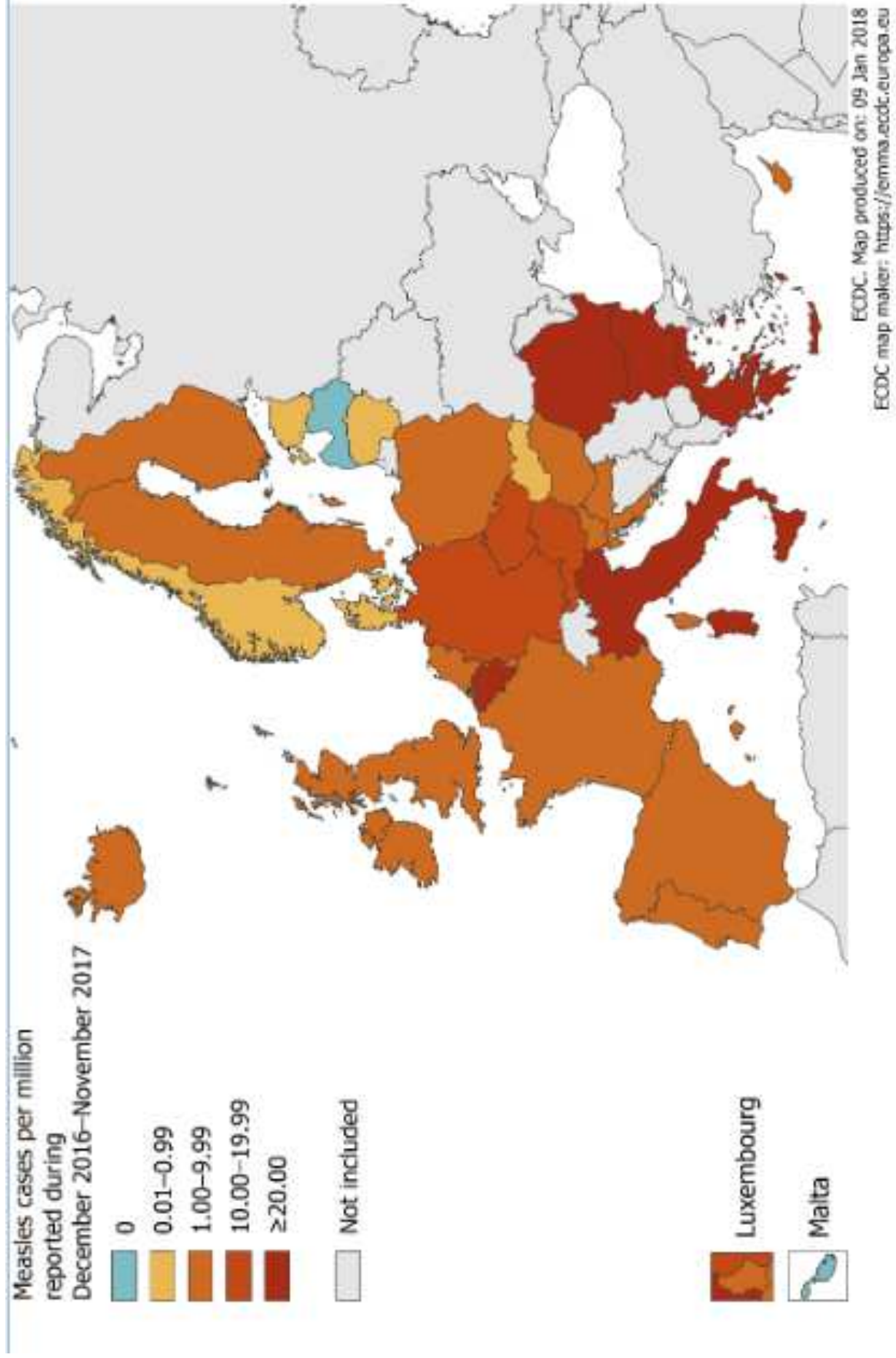
- Da attuale attività di promozione di un calendario vaccinale con una condivisa promozione delle vaccinazioni di comprovata **efficacia e sicurezza** e buon rapporto costo/efficacia, ad una attività che tenga conto anche della modalità pratica delle vaccinazioni.
- Proporre modelli di erogazione delle vaccinazioni: da promozione ad effettuazione delle vaccinazioni (PNV 2017-19).

MPRV

e non se ne parli

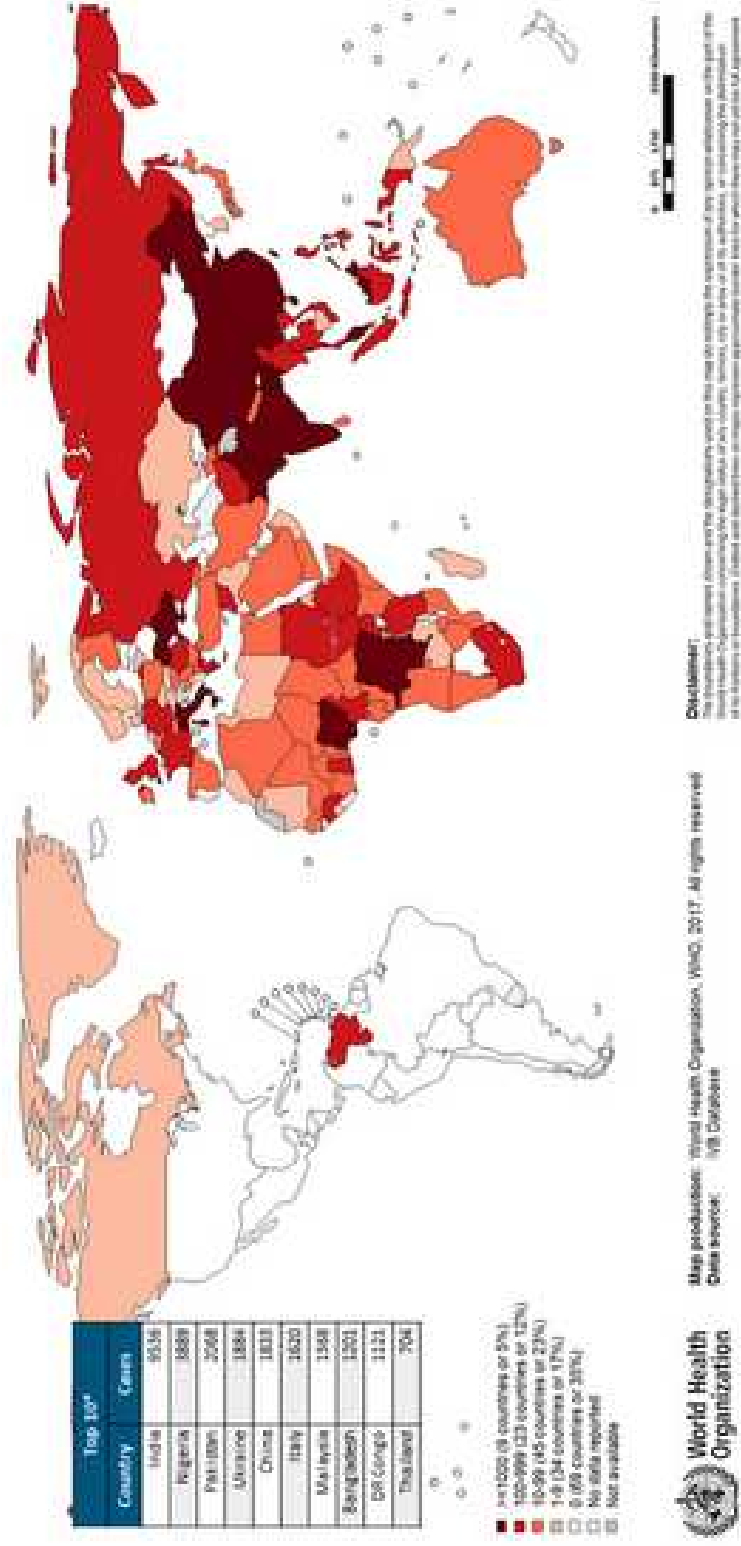
più

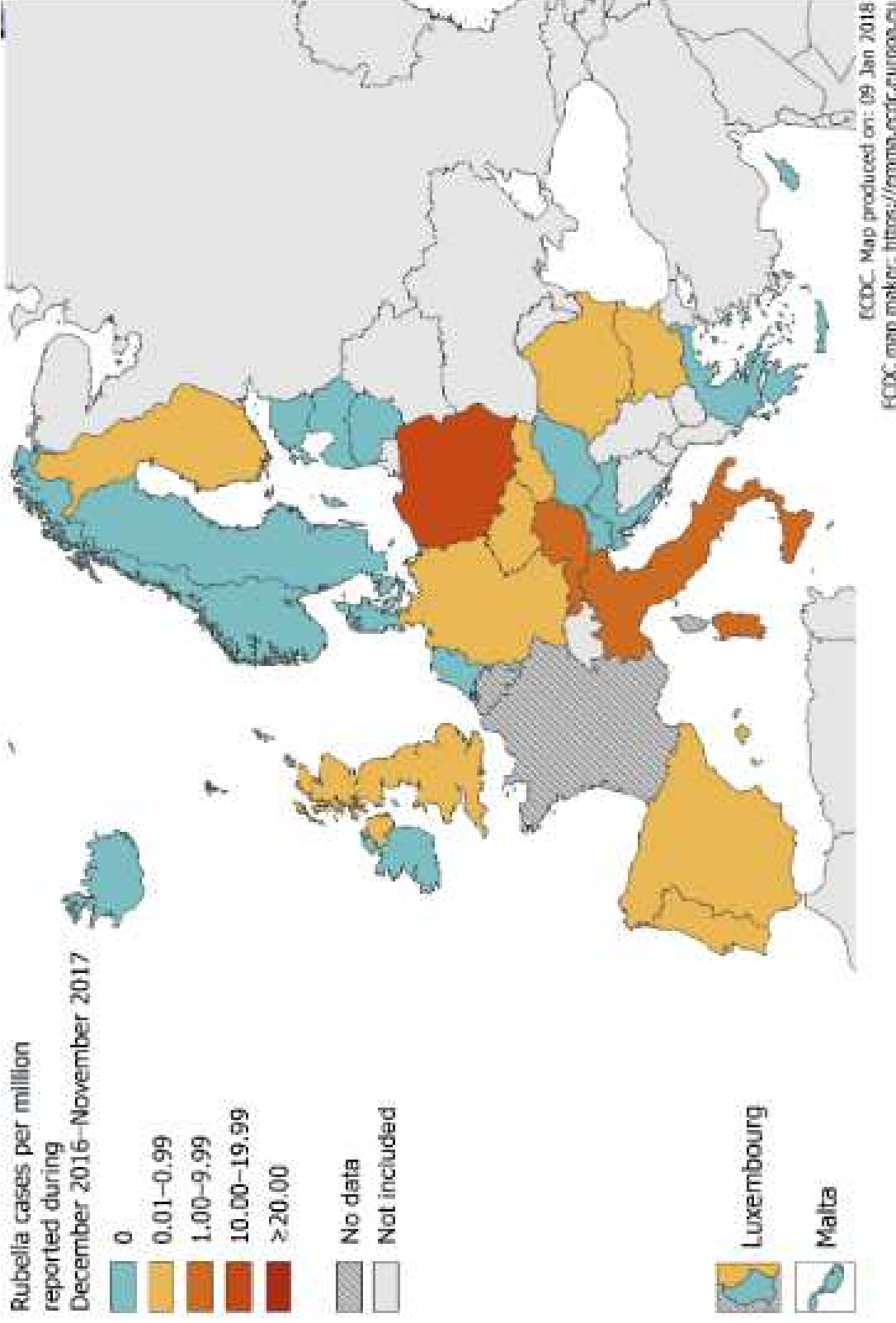




*Morbillo, tasso di notifica per milione di abitanti, 1 dicembre 2016 – 30 novembre 2017*

Secondo quanto riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel periodo giugno - novembre 2017 **l'Italia è risultata il sesto Paese con il più elevato numero di casi di morbillo a livello mondiale.**





*Rosolia, tasso di notifica per milione di abitanti, 1 dicembre 2016 - 30 novembre 2017*

# Morbillo in Italia: bollettino settimanale



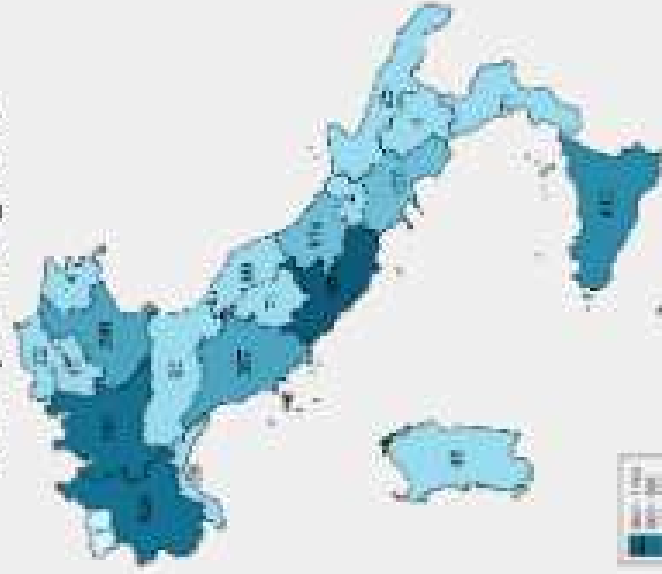
Aggiornamento del 12 dicembre 2017

Settimana di riferimento: 4 - 10 dicembre 2017 (W49)

Fonte: Sistema di Sorveglianza Integrata Morbillo e Rosolia

I dati presentati possono subire delle variazioni da una settimana all'altra a seguito di nuove segnalazioni valide azioni e dei casi precedentemente segnalati. In ogni caso il numero del bollettino vengono aggiornati i dati di tutte le settimane precedenti a partire dal 1 gennaio 2017.

Casi per Regione



**4.885** casi e **4** decessi  
dall'inizio dell'anno

**88%** non vaccinati

**6%** vaccinati con 1 sola dose

**35%** almeno una complicanza

**44%** ricoverati

**22%** in pronto soccorso

**315** casi tra operatori sanitari

Età mediana **27** anni





Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia

## Morbillo: Risultati Regionali, Italia 2017

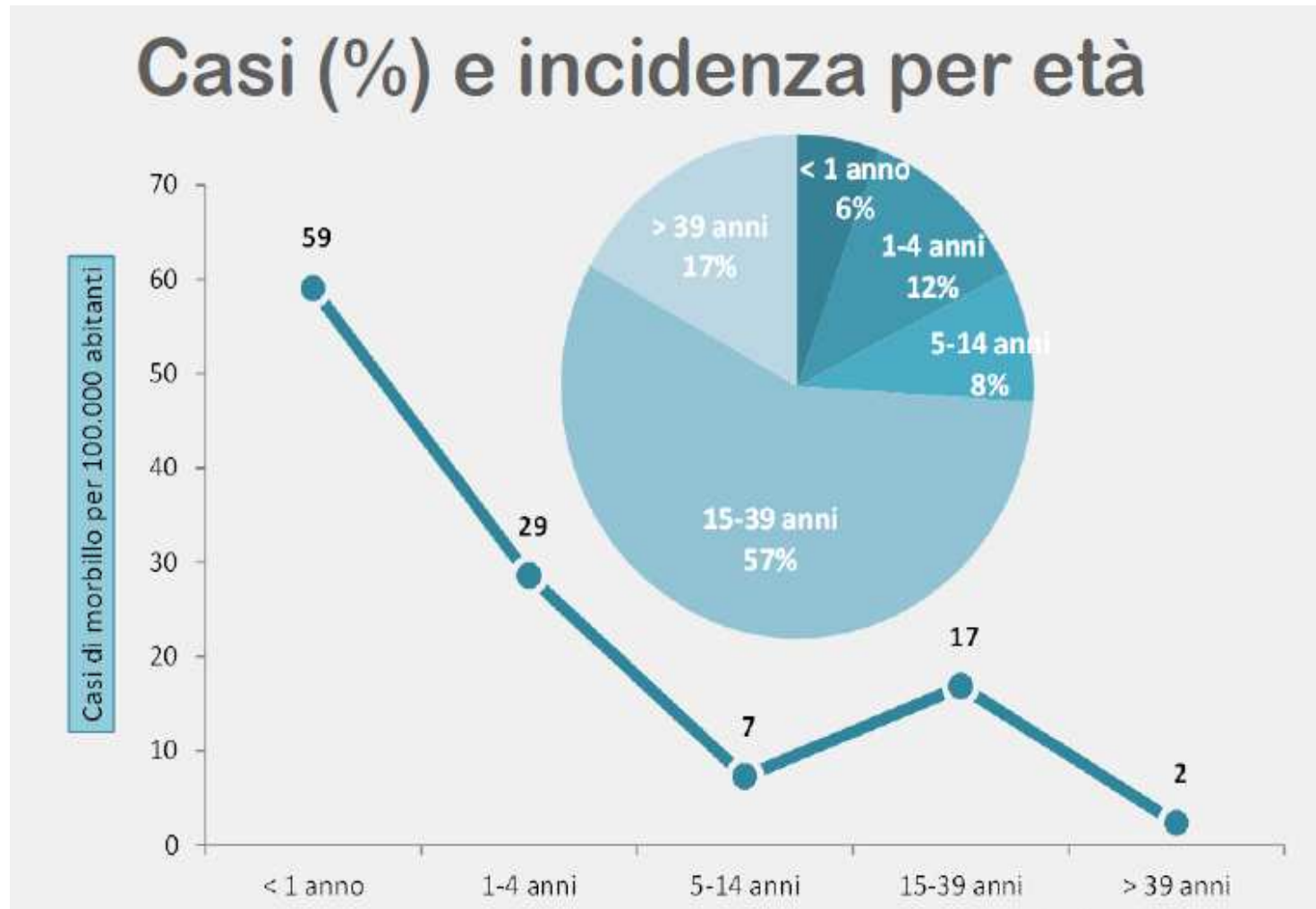
La **Tabella 2** riporta il numero dei casi di morbillo per Regione e P.A. e per classificazione, inclusi i casi non ancora classificati e i non casi, segnalati al sistema di sorveglianza **dal 1 Gennaio al 31 Dicembre 2017**. Nella Tabella riportiamo inoltre l'incidenza di casi per 100.000 abitanti, totale e per Regione, nel periodo considerato.

**Tabella 2. Casi di Morbillo per Regione/P.A. e classificazione, Italia 2017.**

Regione	Classificazione				Totale *	Incidenza x 100.000	% conferma
	non ancora classificato	non caso	possibile	probabile confermato			
Piemonte		68	155	94	629	14,3	60,4
Valle d'Aosta					1	0,8	100,0
Lombardia		98	52	57	787	7,9	86,1
P.A. di Bolzano	1			4	22	4,2	81,8
P.A. di Trento			1	2	19	3,5	84,2
Veneto		23	17	31	288	5,9	83,3
Friuli Venezia Giulia		4			15	1,2	100,0
Liguria			5	6	47	3,0	76,6
Emilia-Romagna		16	7		85	2,1	92,4
Toscana		27	27	22	370	9,9	86,8
Umbria		3	4	17	78	8,8	73,1
Marche	1	6	1	5	59	3,8	89,8
<b>Lazio</b>	<b>50</b>	<b>77</b>	<b>232</b>	<b>145</b>	<b>1699</b>	<b>28,8</b>	<b>77,8</b>
Abruzzo	4	21	21	10	173	13,1	82,1
Molise				2	2	0,6	100,0
Campania	2	5	29	10	108	1,8	63,9
Puglia		2	1		25	0,6	96,0
Basilicata				1	11	1,9	90,9
Calabria	5		16	6	73	4,8	76,8
Sicilia		7	47	34	425	8,4	80,9
Sardegna	1	3		1	46	2,8	97,8
<b>TOTALE</b>	<b>63</b>	<b>361</b>	<b>615</b>	<b>445</b>	<b>4991</b>	<b>8,2</b>	<b>78,8</b>

\* Casi Possibili, Probabili e Confermati

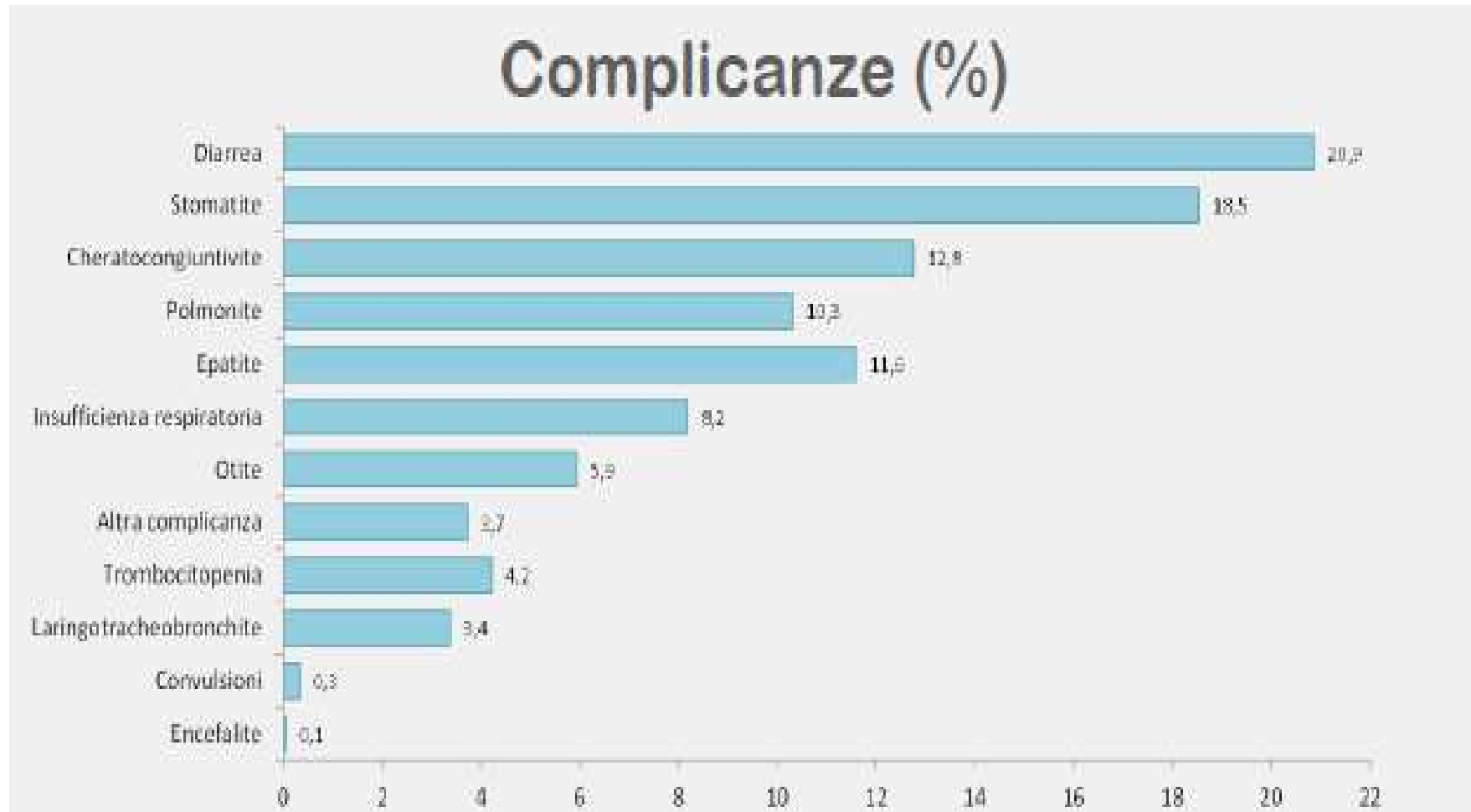
# Incidenza per età dei casi di Morbillo



2017 (Epicentro: a cura del Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute dell'ISS )

# Complicanze dei casi di Morbillo in Italia

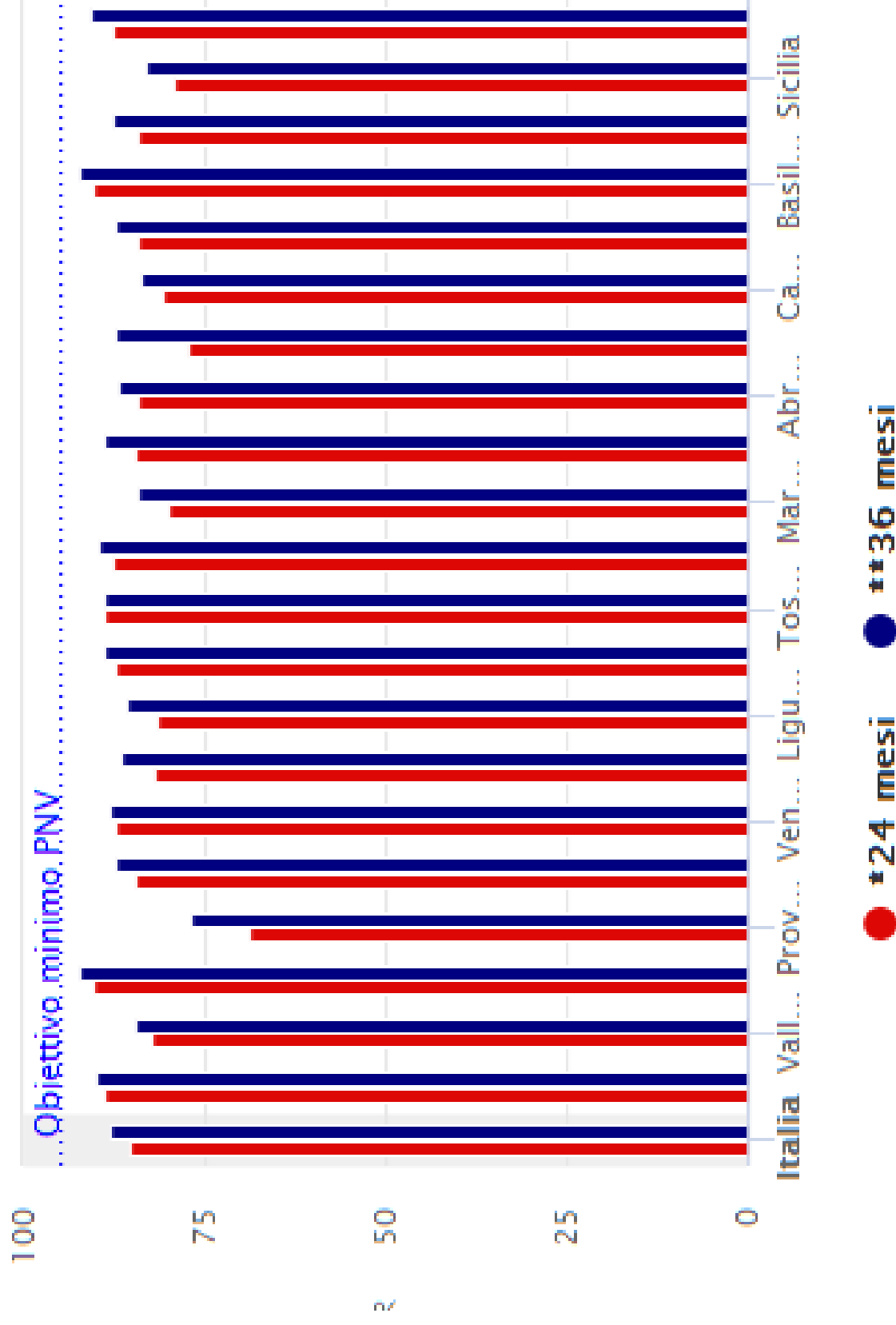
2017 (Epicentro: a cura del Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute dell'ISS )



# Copertura vaccinale contro il morbillo



coorte 2013

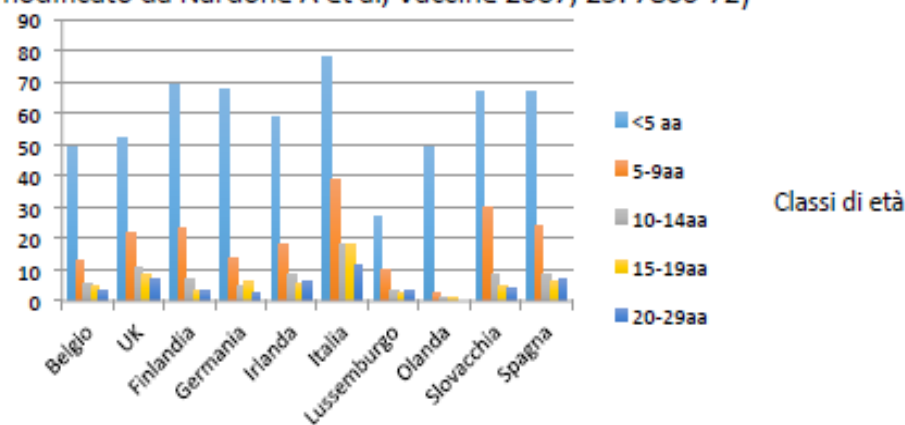


# Varicella in EU

- In assenza di vaccinazione il 52-78% dei bambini <6 anni e l'89-95,9% dei bambini <12 anni di età sviluppa la malattia.
- La maggioranza delle infezioni e quindi delle sier conversionsi si verifica nei bambini
- Oltre il 95% della popolazione adulta europea è positiva per anticorpi anti-VZV
- Ampia variabilità nella trasmissibilità e immunità di gregge nei diversi Paesi

## Sieronegatività per VZV in alcuni paesi europei

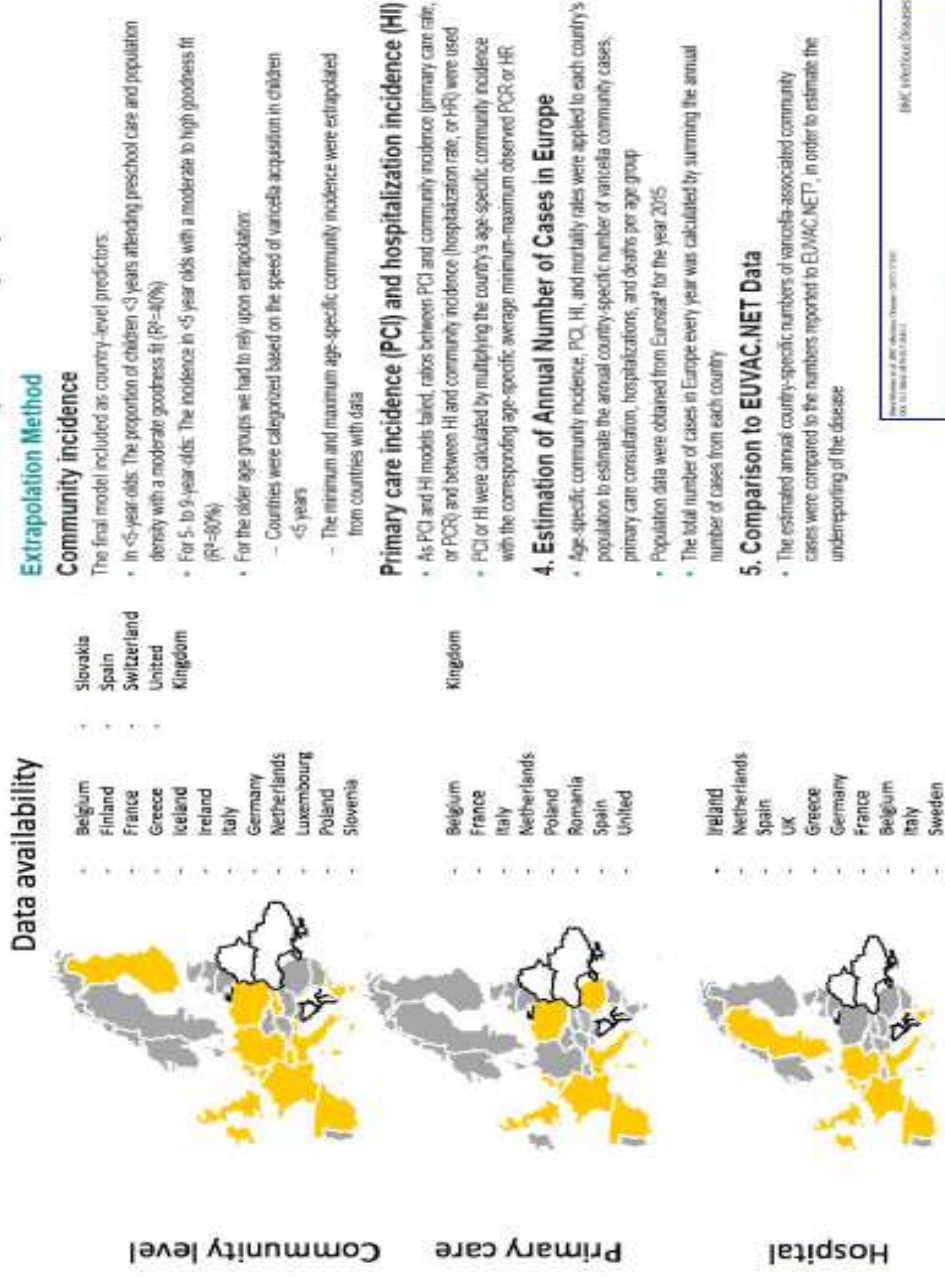
(modificato da Nardone A et al, Vaccine 2007; 25: 7866-72)



ECDC, 2015

# The burden of Varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization

U. Heininger, M. Riera-Montes, K. Bollaerts, N. Hens, G. Gabutti, A. Gil, B. Nozad, G. Mirinaviciute, E. Flem, A. Souverein, T. Verstraeten, S. Hartwig



## Extrapolation Method

### Community incidence

- The final model included as country-level predictors:
  - In <5-year-olds: The proportion of children <3 years attending preschool care and population density with a moderate goodness fit (R<sup>2</sup>=40%)
  - For 5- to 9-year-olds: The incidence in <5 year olds with a moderate to high goodness fit (R<sup>2</sup>=40%)
- For the older age groups we had to rely upon extrapolation:
  - Countries were categorized based on the speed of varicella acquisition in children <5 years
  - The minimum and maximum age-specific community incidence were extrapolated from countries with data

### Primary care incidence (PCI) and hospitalization incidence (HI)

- As PCI and HI models failed, ratios between PCI and community incidence (primary care rate, or PCR) and between HI and community incidence (hospitalization rate, or HR) were used
- PCI or HI were calculated by multiplying the country's age-specific community incidence with the corresponding age-specific average minimum-maximum observed PCR or HR

### 4. Estimation of Annual Number of Cases in Europe

- Age-specific community incidence, PCI, HI, and mortality rates were applied to each country's population to estimate the annual country-specific number of varicella community cases, primary care consultation, hospitalizations, and deaths per age group
- Population data were obtained from Eurostat for the year 2015
- The total number of cases in Europe every year was calculated by summing the annual number of cases from each country

### 5. Comparison to EUVAC.NET Data

- The estimated annual country-specific numbers of varicella-associated community cases were compared to the numbers reported to EUVAC.NET, in order to estimate the underreporting of the disease

**EUROPEAN VARICELLA GROUP**

Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization

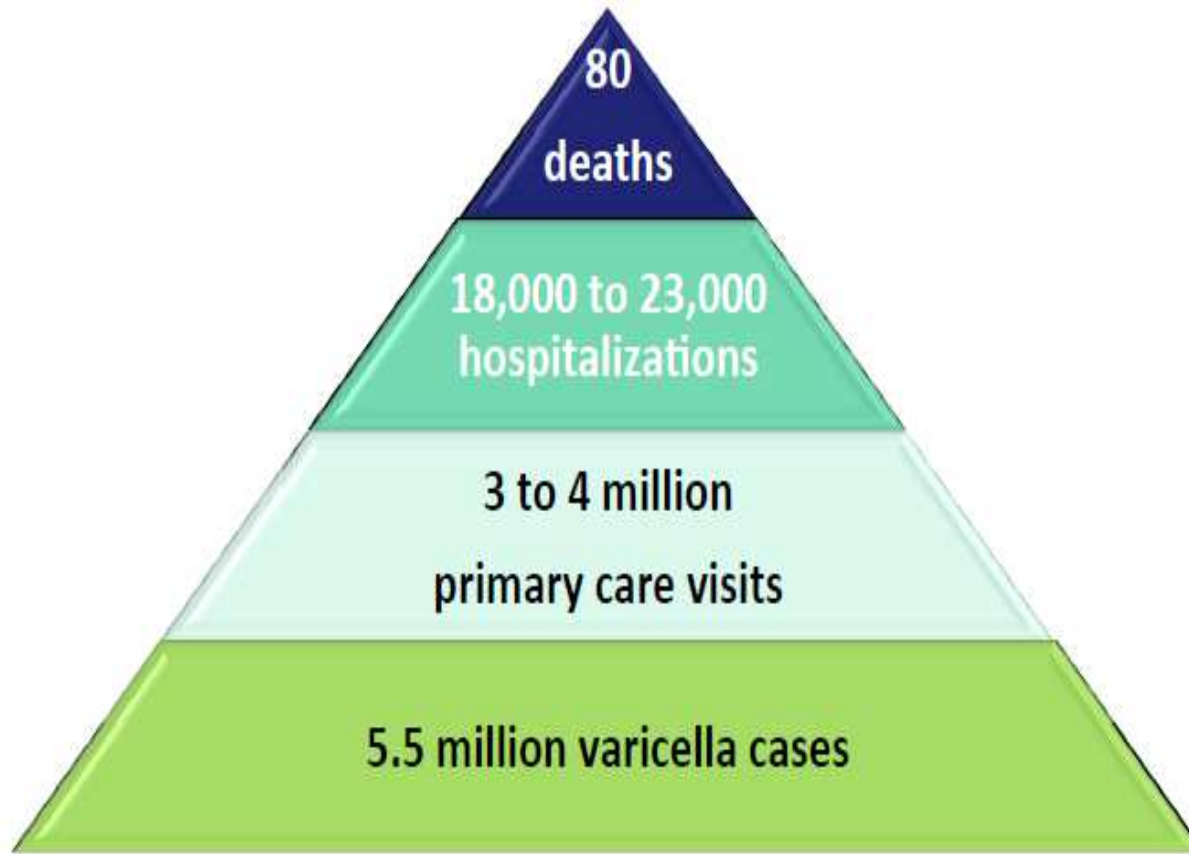
U. Heininger, M. Riera-Montes, K. Bollaerts, N. Hens, G. Gabutti, A. Gil, B. Nozad, G. Mirinaviciute, E. Flem, A. Souverein, T. Verstraeten, S. Hartwig

15th ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES

MADRID SPAIN, 23-27 MAY, 2017

# Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization.

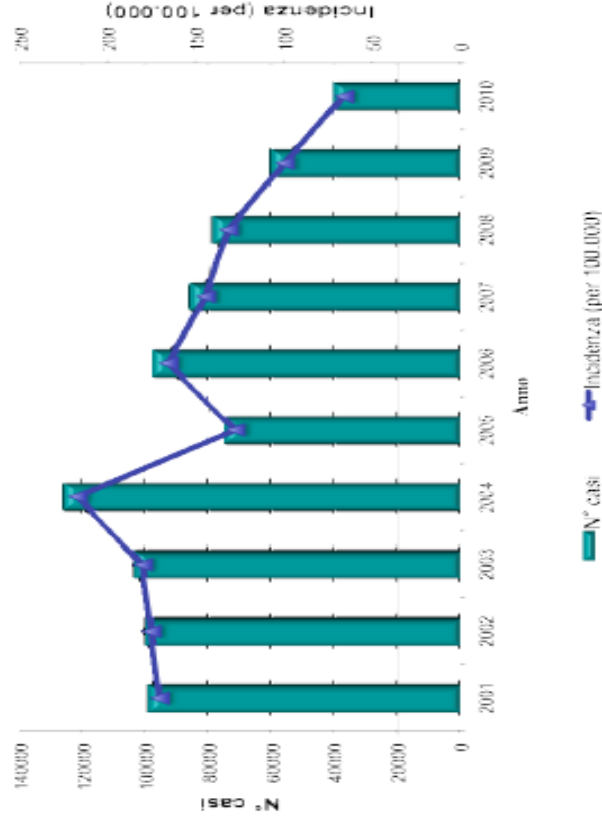
[Riera-Montes M](#)<sup>1</sup>, [Bollaerts K](#)<sup>2</sup>, [Heininger U](#)<sup>3</sup>, [Hens N](#)<sup>4,5</sup>, [Gabutti G](#)<sup>6</sup>, [Gil A](#)<sup>7</sup>, [Nozad B](#)<sup>8</sup>, [Mirinaviciute G](#)<sup>9</sup>, [Flem E](#)<sup>9</sup>, [Souverain A](#)<sup>10</sup>, [Verstraeten T](#)<sup>2</sup>, [Hartwig S](#)<sup>11</sup>.



Annual burden of varicella in Europe



# Notifiche e tasso di incidenza per 100.000 abitanti in Italia, 2001-2010



**Media annua notifiche: 86.574**

**Incidenza media annua: 147,6/100.000**

**Età maggiormente coinvolta: 0-14 anni → 88,8% dei casi (Inc. media 927,6/100000)**

Modificato da: Trucchi C, et al.

J Med Microbiol. 2015 Mar 26. pii: jmm.0.000061. doi: 10.1099/jmm.0.000061



# Complicanze della varicella

## Bambini sani

- Superinfezione batterica (sepsi, polmonite, osteomielite) (1/3000 casi)
- Sovrainfezione batterica delle lesioni cutanee (*S. aureus* or *S. pyogenes*) (2,6/10000 casi)
- Aumentato rischio di forme invasive da Streptococco gruppo A (GAS) (5,2/100000)
- Atassia cerebellare (1/4000 casi)
- Encefalite (1/100000 casi)

letalità fino al 15-20% sequele fino al 10-15%

## Adulti

- Polmonite da varicella primaria (1/400 casi)
- Complicanze associate alla gravidanza
- Complicanze nei bambini (frequenza maggiore)

## Pazienti immunocompromessi

- Polmonite da varicella primaria
- Coagulazione endovascolare disseminata
- Complicanze nei bambini (frequenza maggiore)

# MPRV: composizione qualitativa e quantitativa

**Priorix tetra** dopo la ricostituzione 1 dose (0,5 ml):

- Virus del morbillo ceppo Schwarz (vivo, attenuato): non meno di 1.000 CCID<sub>50</sub>
- Virus della parotite ceppo RIT 4385, derivato dal ceppo Jeryl Lynn (vivo, attenuato): non meno di circa 25.119 , CCID<sub>50</sub>
- Virus della rosolia ceppo Wistar RA27/3 (vivo, attenuato): non meno di 1.000 CCID<sub>50</sub>
- Virus della varicella ceppo OKA (vivo, attenuato): non meno di circa 1996 PFU

*Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017*

**Proquad** dopo la ricostituzione 1 dose (0,5 ml):

- Virus del morbillo ceppo Enders Edmonston (vivo, attenuato): non meno di 3,00 log<sub>10</sub> DIC<sub>50</sub>
- Virus della parotite ceppo Jeryl Lynn (livello B) (vivo, attenuato): non meno di 3,00 log<sub>10</sub> DIC<sub>50</sub>
- Virus della rosolia ceppo Wistar RA 27/3 (vivo, attenuato): non meno di 3,00 log<sub>10</sub> DIC<sub>50</sub>
- Virus della varicella ceppo Oka/Merck (vivo, attenuato): non meno di 3,99 log<sub>10</sub> PFU

*Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2017*

# MPRV: indicazioni terapeutiche e posologia

## **Priorix Tetra**

- Per immunizzazione attiva dagli 11 mesi ai 12 anni di età
- Per via sottocutanea
- Somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione o conservare in frigo per max 24 ore.
- 2 dosi con intervallo non inferiore a 4 settimane
- Se 1<sup>a</sup> dose in bambini dai 9 ai 10 mesi, la 2<sup>a</sup> dose entro 3 mesi
- Somministrato con vaccini mono o combinati: esavalenti, DTPa, HIB, IPV, HBV, MenC, MenACWY, pneum.

*Documento reso disponibile da AIFA il 22/07/2017*

## **Proquad**

- Per immunizzazione attiva dai 12 mesi di età
- Per via i.m o s.c.
- Somministrare il vaccino immediatamente dopo la ricostituzione (eliminato se non utilizzato entro 30 minuti)
- 2 dosi con intervallo minimo di 1 mese
- Se 1<sup>a</sup> dose in bambini dai 9 ai 12 mesi, la 2<sup>a</sup> dose a distanza minima di 3 mesi.
- Somministrato con vaccini mono o combinati: esavalenti, DTPa, HIB, IPV, pneum., HBV, epatite A

*Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2017*

# Caratteristiche composizione vaccinale di Proquad



Stessi componenti di MMR<sup>®</sup>II<sup>2</sup>  
con **identico dosaggio**

Stesso componente di  
Varivax<sup>®</sup>, con un  
**dosaggio più elevato<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>RCP ProQuad  
<sup>2</sup>RPC MMR II  
<sup>3</sup>RPC Varivax

# MPRV (Oka/Merck)

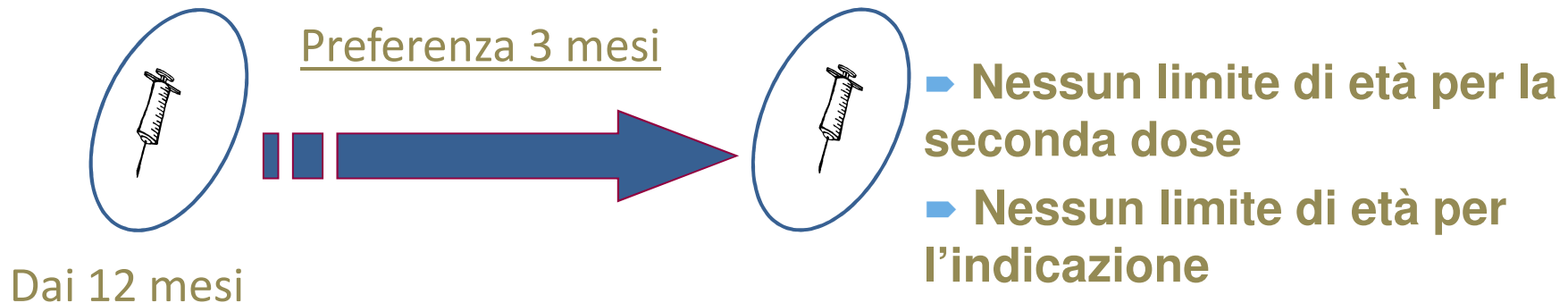
- Lunga esperienza post-marketing, specie in USA
- Oltre 22 milioni di dosi nel mondo
- Immunogenicità elevata: dopo 6 settim. dalla 1<sup>a</sup>dose tassi di risposta vaccinale (criteri di sieroconversione) : 97,7% morbillo, 96,3-98,8 parotite, 98,8% rosolia, 90,9% varicella
- ECDC conferma profilo di tollerabilità e sicurezza, 90% effectiveness nel tempo a 14 anni.

# Profilo di prodotto - Proquad™

- **Registrato negli USA il 6 Settembre 2005**
- **Indicato per l'immunizzazione attiva contro Morbillo, Rosolia, Parotite e Varicella**
- **Registrazione basata sui dati che dimostravano la sicurezza e l'immunogenicità simili a MMR + V**
  - 5833 soggetti hanno ricevuto MMRV come 1ª dose
  - 1395 di questi ha ricevuto una 2ª dose 3 mesi dopo
  - 399 hanno ricevuto MMRV a 4-6 anni di età
- **Formulazione congelata e refrigerata**
- **Oltre 22 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo**

# Profilo di prodotto - Proquad™

- **Schedula a 2 dosi**



- Non avendo limiti di età, Proquad fornisce alle Autorità Sanitarie, ai Medici e ai Genitori un'elevata flessibilità e opportunità di vaccinazione
- Consente di recuperare la vaccinazione nei casi in cui non sia stata effettuata

# Immunogenicità del vaccino Proquad™ vs Priorix-tetra

## Studio Blatter ( head-to-head vs Priorix-Tetra (1/2)

**Nessuna differenza statisticamente significativa per Morbillo, Parotite e Rosolia**

Vaccine	Comparison	
	Priorix-Tetra (refrig) N =705 vs ProQuad (frozen) N=389	Priorix-Tetra (frozen) N=689 vs ProQuad (frozen) N=389
Measles SC rates GMTs (mIU/mL)	98.4% (616/626) vs 97.7% (342/350) 4723.1 (4436.4,5028) vs. 4207.1(3823.3,4629.3)	99.5% (633/636) vs 97.7% (342/350) 4650.3 (4430.9,4480.5) vs 4207.1(3823.3,4629.3)
Mumps SC rates GMTs (ED50)	92.3% (491/532) vs 92.8% (256/276) 220.5(199.6,243.6) vs 233.8(203.6,268.4)	93.8% (498/531) vs 92.8% (256/276) 218.8(200.3,239) vs 233.8(203.6,268.4)
Rubella SC rates GMTs (IU/mL)	98% (616/628) vs 99.4% (349/351) 59.7(55.8,63.9) vs 71.1( 65.3,77.5)	97.8% (622/636) vs 99.4% (349/351) 57.9 (54.4,61.7) vs 71.1( 65.3,77.5)

***Seroconversion rates and GMTs for antibodies to Measles, Mumps, Rubella at day 42 post vaccination***

**Multicenter-observer-blind phase 2 study in 1783 healthy 12-14 month olds randomised to Priorix-Tetra (refrigerated) n=705, Priorix Tetra (frozen) n=689) or Proquad (frozen) n=389 administered concomitantly with Havrix and Prevnar 7.**



# Immunogenicità del vaccino Proquad™ vs Priorix-tetra

## Studio Blatter (head-to-head vs Priorix-Tetra (2/2))

**Percentuali di sieroconversione e GMTs per la varicella significativamente più elevate per Proquad rispetto a Priorix-Tetra**

Comparison	VZV Seroconversion Rates		VZV GMTs	
	Priorix-Tetra	ProQuad	Priorix-Tetra	ProQuad
Priorix-Tetra (refrig) N=705 vs ProQuad (frozen) N=389	57.1% (355/622)	86.7% (301/347)	83.8 (77.2,91.0)	163.9 (151.8,176.9)
Priorix-Tetra (frozen) N=689 vs ProQuad (frozen) N=389	69.8% (440/630)	86.7% (301/347)	110.1 (102.2,118.5)	163.9 (151.8,176.9)

***Seroconversion rates and GMTs for antibodies to VZV at day 42 post vaccination.***

**Multicenter-observer-blind phase 2 study in 1783 healthy 12-14 month olds randomised to Priorix-Tetra (GSK) (refrigerated) n=705, Priorix Tetra (frozen) n=689 or Proquad (Merck) (frozen) n=389 administered concomitantly with Havrix and Pevnar 7. VZV**

# Immunogenicità del ceppo OKA /Merck vs

ECDC GUIDANCE

## ceppo OKA/RIT

Varicella vaccination  
in the European Union

ECDC gennaio 2015

immune response [154,155]. Regarding vaccine brand, a study comparing a single dose of Varivax with a single dose of Varilrix found seroconversion rates were slightly higher in recipients of Varivax [156]. For tetravalent vaccines, a recent study comparing both tetravalent vaccines (when coadministered with other vaccines) found that Priorix Tetra was not inferior to Pro-Quad for the responses to the MMR competent, but this was not demonstrated for the varicella component [157].

Two studies comparing immunogenicity between OKA/Merck and OKA/RIT monovalent or tetravalent vaccines have been conducted, showing lower post vaccination titres in OKA/RIT-derived vaccines [156,157].

156. Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, Lee TL, Huang LM, Lee CY, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. *Vaccine*. 2002 Jul 26;20(23-24):2942-9.
157. Blatter MM, Klein NP, Shepard JS, Leonardi M, Shapiro S, Schear M, et al. Immunogenicity and safety of two tetravalent (measles, mumps, rubella, varicella) vaccines coadministered with hepatitis a and pneumococcal conjugate vaccines to children twelve to fourteen months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):e133-40.

# MPRV –immunogenicità ed effectiveness

ECDC GUIDANCE

## Varicella vaccination in the European Union

Stockholm 2015

### Immunogenicità del ceppo Oka/Merck vs ceppo Oka-RIT

- Efficacy and immunogenicity results obtained in controlled clinical studies confirm that monovalent and combined varicella vaccines are highly immunogenic and efficacious in preventing varicella disease. Efficacy is higher against severe varicella than against less severe varicella.
- A two-dose vaccination regimen results in higher seroconversion rates and vaccine efficacy than a single-dose administration.

### Impact of a Vaccination Program in Children Vaccinated With ProQuad, and ProQuad-Specific Effectiveness Against Varicella in the Veneto Region of Italy

accepted for publication in BMC Infectious Diseases

C. Giaquinto, G. Gabutti, V. Baldo, M. Villa, L. Tramontan, N. Raccanello, F. Russo, C. Poma, A. Scamarcia, L. Cantarutti, R. Lundin, E. Perinetti, X. Cornen, S. Thomas, C. Ballandras, A. Souverain, S. Hartwig

### Vaccine effectiveness and population impact results

	VE	95% CI
<b>Direct effectiveness</b>		
Crude	0.93	(0.90-0.95)
Adjusted	0.94	(0.91-0.95)
<b>Total effect</b>	0.97	(0.96-0.98)
<b>Indirect effect</b>	0.43	(0.35-0.50)
<b>Overall effect</b>	0.90	(0.89-0.91)

VE: vaccine effectiveness; CI: confidence interval.

# Studi sulle convulsioni febbrili **pediatriche** dopo vaccinazione MPRV

Variable	VSD Study <sup>1</sup>	Merck-Sponsored Study <sup>2</sup>	BIPS-Study <sup>3</sup>	
<b>N</b>	83.107 MMRV Dose 1 recipients 376 354 MMR + V Dose 1 recipients	31.298 MMRV Dose 1 recipients 312.98 MMR + V Dose 1 recipients	82.656 MMRV Dose 1 recipients 111.241 MMR Dose 1 recipients 32,370 MMR + V Dose 1 recipients	
<b>Design</b>	Largely historical cohort	All historical cohort	A matched cohort study	
<b>Study population</b>	Children aged 12-23 months with seizures in the emergency department hospital	Children aged 12-60 months with seizures in the outpatient, emergency department, hospital	Children younger than 5 years (90% of them between 11 and 23 are hospitalized for seizures)	
<b>Confirmation of febrile seizures</b>	Diagnosis as listed in the chart No external adjudication process	External adjudication used Brighton collaboration criteria used for confirmation of febrile seizures	<b>FC "narrow"</b> hospitalization where no alternative plausible causes	<b>FC "Jacobsen"</b> hospitalization excluding neurological conditions
<b>Interval studied</b>	7-10 days	0-30 days Primary interval of interest 5-12 days	0-4, 5-12, 13-30 and 0-30 days	
<b>Rate</b>	<b>MMRV 8,5 per 10.000</b> <b>MMR + V 4,2 per 10.000</b>	<b>MMRV 7 per 10.000</b> <b>MMR + V 3,2 per 10.000</b>	<b>MMRV 2,18 per 10.000</b>	<b>MMRV 6,19 per 10.000</b>
<b>Relative Ris (RR)</b>	<b>2.0 (95%CI: 1.4 - 2.7)</b>	<b>2.2 (95%CI: 1.0 - 4.79)</b>	<b>1.2 (95%CI: -1.9 - 3.6)</b>	<b>2.2 (95%CI: -8.5 - 10.3)</b>
<b>Attributable Risk (AR)</b>	<b>4.3 per 10.000 (95%CI: 2.6 - 5.6)</b> <b>= 1 additional case per 2.300 children</b>	<b>3.8 per 10.000 (95%CI: 0.3 - 7.4)</b> <b>= 1 additional case per 2.600 children</b>	<b>1.7 per 10.000 (95%CI: -1.9 - 3.5)</b> <b>= 1 additional case per 5.880 children</b>	<b>3.64 per 10.000 (95%CI: -6.11 - 8.30)</b> <b>= 1 additional case per 2.747 children</b>

**.....indipendentemente dal criterio utilizzato, l'aumento di rischio di CF è di 1 caso addizionale per ogni 2300 bambini vaccinati**

- 1. Jacobsen 2009**
- 2. Klein 2010**
- 3. Shink 2013**

# Safety di Proquad : Studio Klein sulle convulsioni febbrili

Variable	VSD Study <sup>1</sup>	Merck-Sponsored Study <sup>2</sup>
<b>N</b>	83 107 MMRV Dose 1 recipients 376 354 MMR + V Dose 1 recipients	31 298 MMRV Dose 1 recipients 31 298 MMR + V Dose 1 recipients
<b>Design</b>	Largely historical cohort	All historical cohort
<b>Study population</b>	Children aged <u>12-23 months</u> with seizures in the emergency department, hospital	Children aged <u>12-60 months</u> with seizures in the outpatient, emergency department, hospital
<b>Confirmation of febrile seizure</b>	Diagnosis as listed in the chart No external adjudication process	External adjudication used Brighton collaboration criteria used for confirmation of febrile seizures
<b>Interval studied</b>	7-10 days	0-30 days Primary interval of interest 5-12 days
<b>Rate</b>	MMRV 8.5 per 10,000 MMR + V 4.2 per 10,000	MMRV 7 per 10,000 MMR + V 3.2 per 10,000
<b>Relative Risk (RR)</b>	2.0 (95% CI: 1.4, 2.7)	2.2 (95% CI: 1.0, 4.7)
<b>Attributable Risk (AR)</b>	4.3 per 10,000 (95% CI: 2.6, 5.6) = 1 additional case per 2300 children	3.8 per 10,000 (95% CI: 0.3, 7.4) = 1 additional case per 2600 children.

**VSD: CDC-sponsored Vaccine- Safety Datalink (VSD) : US active surveillance for vaccine adverse events including 7 participating VSD sites**

1. Klein NP et al. Pediatrics, 2010, 2. Jacobsen SJ, Vaccine, 2009

# Lo studio Schink: Priorix-Tetra e convulsioni febbrili



Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)  
**Vaccine**  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



## Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination



Tania Schink<sup>a,1</sup>, Jakob Holstiege<sup>a,2</sup>, Frank Kowalzik<sup>b,3</sup>, Fred Zepp<sup>b,4</sup>, Edeltraut Garbe<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology – BIPS, Achterstraße 30, 28359 Bremen, Germany

<sup>b</sup> Center for Children and Adolescent Medicine of the Johannes Gutenberg-Universität, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Germany

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 March 2013  
Received in revised form 30 October 2013  
Accepted 10 December 2013  
Available online 25 December 2013

#### Keywords:

MMRV  
MMR  
Febrile convulsion  
Vaccination  
First dose

### ABSTRACT

**Background:** In July 2006, Priorix-Tetra™, a combined measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine, was licensed in Germany. Since a postlicensure study had shown a more than twofold elevated risk of febrile convulsions (FC) after first dose vaccination with the combined MMRV vaccine ProQuad® compared to separately administered MMR and V vaccines (MMR+V), the Paul-Ehrlich-Institute, the German regulatory agency for vaccine licensing and safety, requested a study investigating the risk of FC for Priorix-Tetra™.

**Methods:** We performed a matched cohort study based on claims data of more than 17 million insureds in the German Pharmacoepidemiological Research Database. All children born between 01.01.2004 and 31.12.2008 who received a 1st dose of MMRV vaccine were matched to children vaccinated with MMR, MMR+V and MMR or MMR+V (combined group), respectively, by sex, age, month of vaccination and statutory health insurance. The primary outcome was defined as hospitalization with a diagnosis of FC without any alternative plausible cause of FC, e.g. an infection or neurological condition, coded as main discharge diagnosis. The secondary outcome excluded only neurological conditions to provide a more comparable outcome definition to the one used in the ProQuad® study. Numbers needed to harm (NNH), risk ratios and confounder adjusted odds ratios (ORs) with 95% CIs were estimated to compare the exposure groups.

**Conclusions:** This study in children younger than 5 years, 90% of them between 11 and 23 months, shows a risk of FC similar in magnitude for Priorix-Tetra™ as has previously been reported for ProQuad® suggesting a class effect for these quadrivalent vaccines.

suggesting a class effect for these quadrivalent vaccines.

**Conclusioni: questo studio, effettuato in bambini ≤ 5 anni, il 90% dei quali con età tra gli 11 e i 23 mesi, mostra un rischio di CF con Priorix Tetra simile a quello riportato precedentemente con Proquad, suggerendo un effetto di classe per questi vaccini tetravalenti**

# ECDC Guidance gennaio 2015..... Le convulsioni febbrili sono un effetto di classe dei vaccini MPRV

ECDC GUIDANCE

Varicella vaccination  
in the European Union

practice was an increased risk of febrile seizures. Analyses of post-marketing studies in children receiving their first dose of MMRV vaccine have shown that febrile seizures occurred more frequently five to twelve days after vaccination in the order of one additional febrile seizure for every 2 600 to 2 700 vaccinations compared with separate MMR and V injections [173] [174] [175]. Among 12–23-month-old children the risk of febrile seizure

Schink in 2014 . These increases are similar for Proquad [173] and Priorix-Tetra [176], suggesting a class effect for these quadrivalent vaccines. No increased risk was observed following a second dose. As a result of these findings

173. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, Tran TN, Jones TL, Yao JF, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009 Jul 23;27(34):4656-61.

174. Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e1-8.

176. Schink T, Holstiege J, Kowalzik F, Zepp F, Garbe E. Risk of febrile convulsions after MMRV vaccination in comparison to MMR or MMR+V vaccination. *Vaccine*. 2014 Feb 3;32(6):645-50.

# Vaccinazione anti -varicella

La disponibilità di vaccini combinati **MPRV** rappresenta un'opportunità **per migliorare le coperture vaccinali riducendo il numero di visite e iniezioni.**<sup>1,2</sup>



**Impact of universal vaccination  
against varicella in Italy**  
Experiences from eight Italian Regions

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>

<sup>1</sup>Bechini A et al., Human Vaccines & Immunotherapeutics 2015

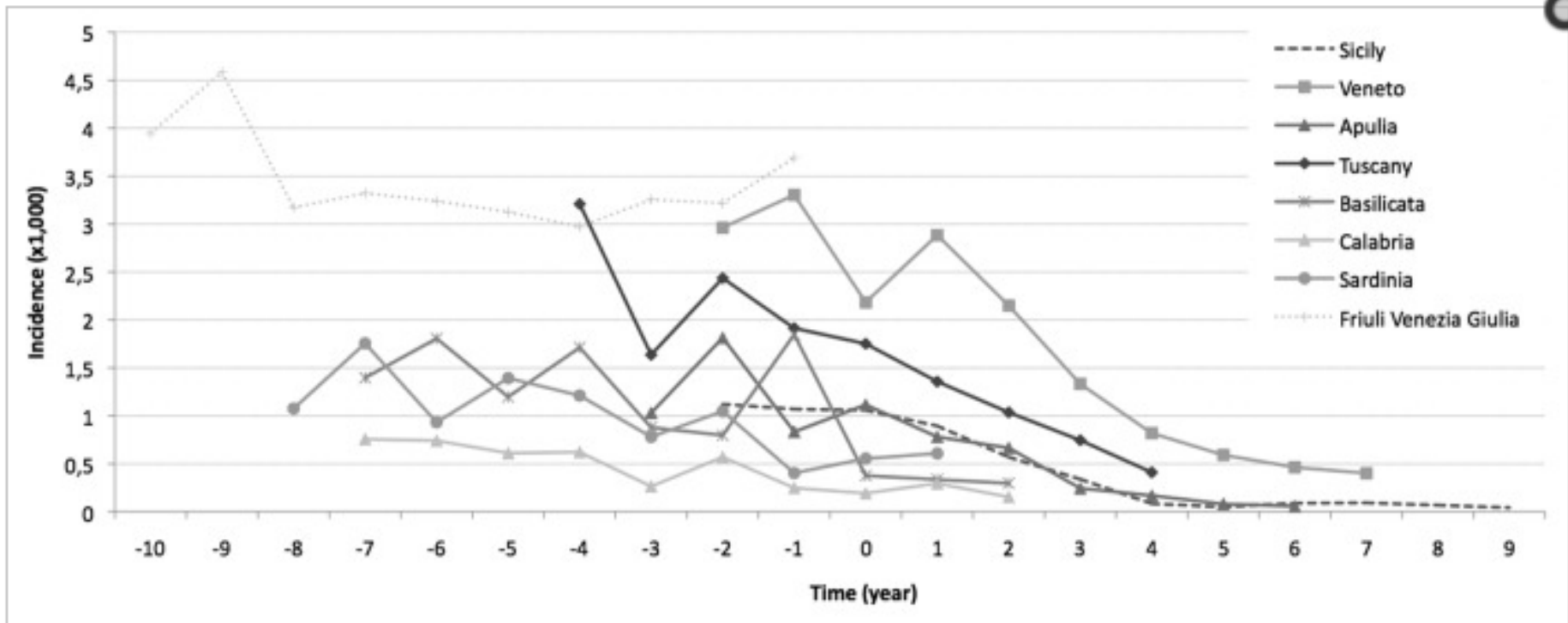
<sup>2</sup>Gabutti et al. Ig Sanità Pubbl 2015



[Hum Vaccin Immunother.](#) 2015;11(1):63-71. doi: 10.4161/hv.34311. Epub 2014 Nov 1.

### Impact of universal vaccination against varicella in Italy.

[Bechini A<sup>1</sup>](#), [Boccalini S](#), [Baldo V](#), [Cocchio S](#), [Castiglia P](#), [Gallo T](#), [Giuffrida S](#), [Locuratolo F](#), [Tafari S](#), [Martinelli D](#), [Prato R](#), [Amodio E](#), [Vitale F](#), [Bonanni P](#).



Varicella incidence rates ( $\times 1000$ ) in 8 Italian Regions, before and after the time “zero” of Universal Varicella Vaccination introduction (time “zero” being the year of start of varicella vaccination implementation, which is different in the different Regions).

# MPRV: co-somministrazioni

## General Best Practice Guidelines for Immunization

Best Practices | Guidance of the Advisory  
Committee on Immunization Practices  
(ACIP)

*Kroger AT, Duchin J, Vázquez M*

La co-somministrazione di vaccini diversi è possibile anche in mancanza di studi specifici, a meno che non sia chiaramente dimostrata un'interferenza su immunogenicità o profilo di sicurezza di uno o più vaccini co-somministrati.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered concomitantly with measles, mumps, rubella, varicella vaccine in healthy toddlers

Nicola P. Klein<sup>a,\*</sup>, Julie Shepard<sup>b</sup>, Lisa Bedell<sup>c</sup>, Tatjana Odrlijin<sup>c</sup>, Peter Dull<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Kaiser Permanente Vaccine Center, Oakland, CA, USA

<sup>b</sup> Ohio Pediatric Research Association, Huber Heights, OH, USA

<sup>c</sup> Novartis Vaccines and Diagnostics, Cambridge, MA, USA

La co-somministrazione di MPRV e Men ACWY determina un buon profilo di sicurezza ed immunogenicità per entrambi i vaccini

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

Klein NP et al., Vaccine 2012

# MPRV – profilo di sicurezza

- La 1° dose di MPRV vs MPR+V mostra un aumento del rischio di convulsioni febbrili<sup>1,2</sup>
- Il profilo di sicurezza dei 2 vaccini MPRV è sovrapponibile<sup>3</sup>
- Occorre valutare i dati epidemiologici disponibili sulle convulsioni febbrili semplici a livello nazionale<sup>4</sup>
- Occorre considerare i benefici correlati all'uso di MPRV (migliore *compliance*) nell'ottica d'incrementare le coperture vaccinali per la varicella<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Barlow WE et al. NEJM 2001

<sup>2</sup>Vestergaard M et al., JAMA 2004

<sup>3</sup>ECDC guideline 2015: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>

<sup>4</sup>Gabutti G et al., Neurological Sciences 2015

<sup>5</sup>Jacobsen SJ et al., Vaccine 2009

<sup>6</sup>Cocchio S et al., Human Vaccines & Immunotherapeutics 2015



DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI  
AREA PREVENZIONE E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Direttori Generali e Commissari Straordinari  
delle ASL del Lazio  
Direttori Sanitari delle ASL del Lazio  
e p.c. Responsabili Servizi Vaccinali delle ASL del Lazio

LORO EMAIL

**Oggetto:** Circolare regionale Prot. n. 215428 del 28/04/2017. Chiarimenti ed integrazioni.

Vaccinazione anti-varicella. Accanto al regime di offerta gratuita con chiamata attiva richiamato dalla precedente Circolare per la coorte 2016, si prevede la gratuità della seconda dose senza chiamata attiva per le coorti 2011 e 2012. Per i soggetti appartenenti alle coorti 2011 e 2012 che non avessero ricevuto in precedenza la prima dose, questa viene erogata dietro pagamento del "prezzo agevolato".

Vista l'epidemia di morbillo in corso nella nostra Regione e le possibili criticità di approvvigionamento del vaccino trivalente MPR, e conformemente a quanto raccomandato nel PNPV 2017-2019, si raccomanda l'utilizzo del vaccino combinato tetraivalente MPRV per entrambe le dosi.

In Tabella 2 è riportata lo schema di somministrazione della vaccinazione MPRV all'età di 5-6 anni, in relazione allo stato vaccinale precedentemente acquisito dal soggetto.

**Tabella 2 – Vaccinazione anti-varicella**

< 5-6 anni	5-6 anni
Nessuna vaccinazione	MPRV + II dose di MPRV dopo 4 settimane
MPR	MPRV + II dose di VAR dopo 4 settimane
MPRV	MPRV
VAR	MPRV + II dose di MPRV dopo 4 settimane

# PLURI ANTIMENINGOCOCCHI



## Patogeni che causano patologie invasive

Haemophilus H. tipo b



Streptococcus Pneumoniae



Neisserie Meningitidis



ROSSO: significativo impatto della malattia, livello di carriage del patogeno.

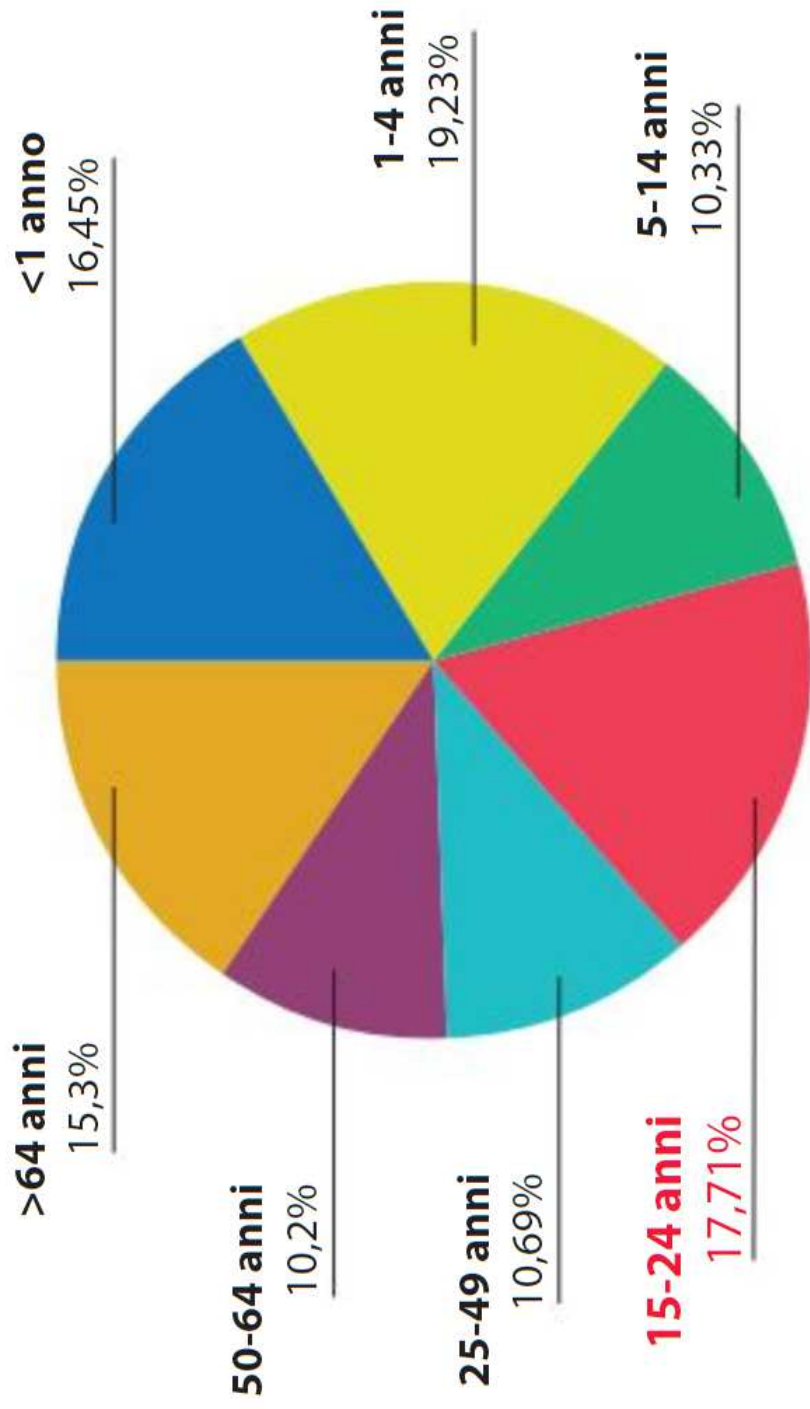
(Russo R. – Estratto Relazione al 73° Congresso SIP. Anno 2017 )

## Distribuzione globale dei sierogruppi responsabili di malattia invasiva da meningococco



Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Infect Drug Resist 2014; 7:85-99.

Percentuale di casi confermati di malattia invasiva meningococcica in Europa nell'anno 2015. I casi totali sono 3.121 (Fonte: ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases).

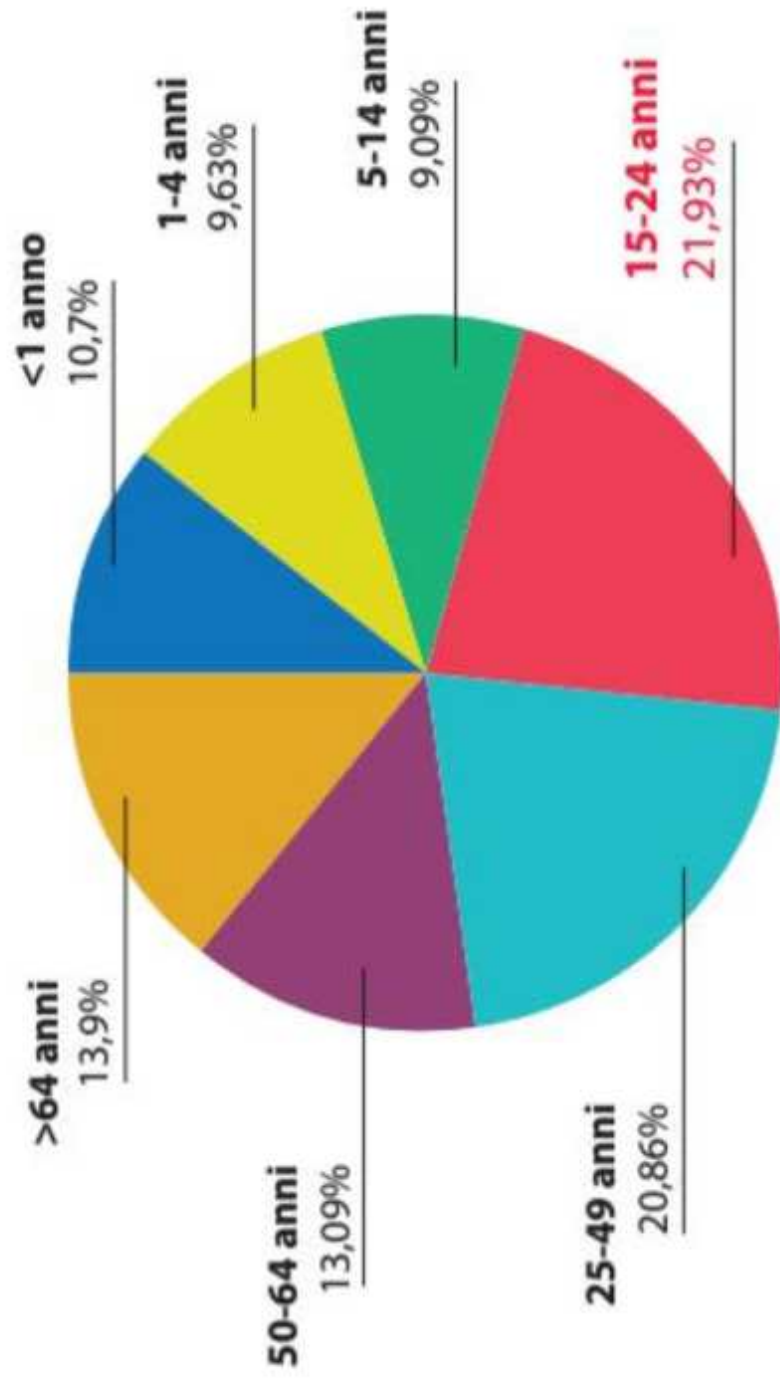




Casi confermati di malattia invasiva meningococcica in Europa nel 2015: casi totali e distribuzione percentuale per sierogruppo (Fonte: ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases).

Sierogruppo	Fascia di età in EUROPA (anno 2015)		
	Tutti	1-4 anni	15-24 anni
<b>N. Casi Totali</b>	<b>3.121</b>	<b>595</b>	<b>548</b>
Men A	0,22%	0,55%	0,21%
Men B	60,48%	77,64%	53,21%
Men C	14,49%	9,82%	18,22%
Men W	11,4%	6,73%	12,63%
Men X	0,07%	0%	0,41%
Men Y	10,43%	2%	12,63%
Altri	/	2,73%	1,86%
Non tipizzabili	1,91%	/	0,62%

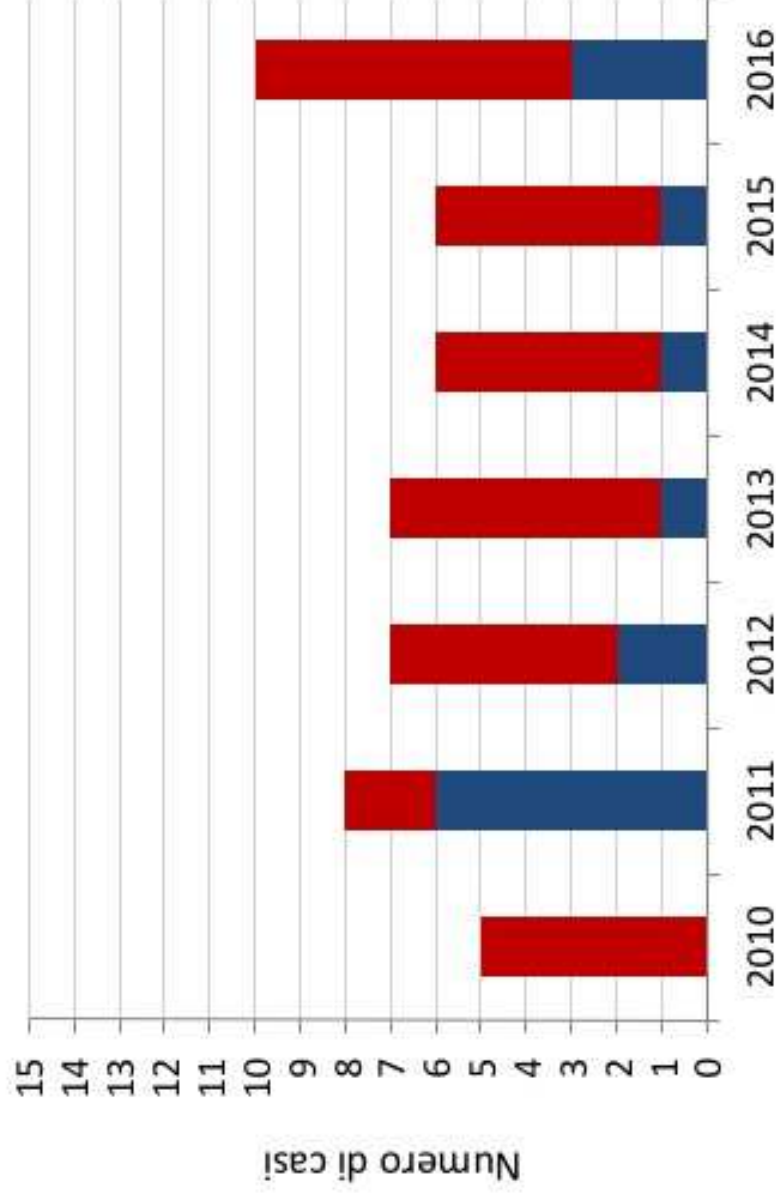
Percentuale di casi confermati di malattia invasiva meningococcica in Italia nell'anno 2015. I casi totali sono 187 (Fonte: ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases).



Casi confermati di malattia invasiva meningococcica in Italia nel 2015: casi totali e distribuzione percentuale per sierogruppo (Fonte: ECDC, Surveillance Atlas of Infectious Diseases).

Sierogruppo	Fascia di età in ITALIA (anno 2015)		
	Tutti	1-4 anni	15-24 anni
<b>N. Casi Totali</b>	<b>187</b>	<b>18</b>	<b>41</b>
Men A	0%	0%	/
Men B	34,31%	58,33%	25,81%
Men C	41,46%	16,67%	51,61%
Men W	5,11%	0%	6,45%
Men X	0,73%	0%	3,23%
Men Y	16,06%	8,33%	12,9%
Altri	/	8,33%	/
Non tipizzabili	1,46%	/	/

Casi di Meningite Meningococcica nella Regione Toscana, soggetti pediatrici (<18 anni), per tecnica diagnostica (Azzari 2017)



■ Positivi con tecniche tradizionali (antigeni solubili, microscopia, cultura). Realtime PCR\* era positiva in tutti i casi in cui è stata eseguita.

■ Positivi alla sola Realtime PCR\*

\*La Realtime PCR è usata come routine nei casi pediatrici dal 2006

# Vaccini pluri anti-meningococchi

- Vaccino tipo coniugato (T-dipendente) e polisaccaridico.
- Il vaccino polisaccaridico ha un impatto limitato o assente sulla trasmissione dell'agente patogeno nel cavo nasofaringeo e quindi non *herd immunity*
- Vaccino coniugato più vantaggi rispetto a polisaccaridico:
  - buon effetto *priming*,
  - buono switch IgM-IgG,
  - adeguata produzione di tutti gli isotipi di IgG,
  - buon effetto booster.

# Anti-Meningococco ACYW135: composizione qualitativa e quantitativa

**Nimenrix** dopo la ricostituzione 1 dose (0,5 ml):

- *Neisseria meningitidis* polisaccaride del gruppo A: 5 mcg
- *Neisseria meningitidis* polisaccaride del gruppo C: 5 mcg
- *Neisseria meningitidis* polisaccaride del gruppo Y: 5 mcg
- *Neisseria meningitidis* polisaccaride del gruppo W135: 5 mcg
- Coniugato alla proteina vettore del tossoido tetanico

**Menveo** dopo la ricostituzione 1 dose (0,5 ml):

- Oligosaccaride del gruppo A mening.: 10 mcg coniug. alla proteina Coryn. Dipht. CRM197 16,7-33,3 mcg
- Oligosaccaride del gruppo C mening.: 5 mcg coniug. alla proteina Coryn. Dipht. CRM 197 7,1-12,5 mcg
- Ologosaccaride del gruppo Y mening.: 5 mcg coniug. alla proteina Coryn. Dipht. CRM 197 5,6-10 mcg
- Oligosaccaride gr. Y mening.: 5 mcg coniug. alla proteina Coryn. D. CRM197 3,3-8,3 mcg

# Anti-Meningococco ACYW135: informazioni cliniche

## Nimenrix

- **4.1 Indicazioni terapeutiche:**  
immunizzazione attiva di soggetti da **6 settimane** di età
- **4.2 Posologia e modo di somministrazione:**  
*neonati da 6 a 12 settim. di età*  
3 dosi: serie primaria 2 dosi con intervallo di 2 mesi tra 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> a 12 mesi  
*Bambini da 12 mesi, adolescenti e adulti*  
1 dose singola
- **Modo di somministrazione:** i.m.
- **Co-somministrazione:**  
*nel 1°anno di vita con pneum.10-valente, esavalente, HAV, MPRV, influen.*  
*nel 2°anno di vita: pneum.13-valente, esavalente*

Documento reso disponibile da AIFA il 23/03/2017

## Menveo

- **4.1 Indicazioni terapeutiche:**  
immunizzazione attiva di bambini di età **pari o superiore ai 2 anni**
- **4.2 Posologia e modo di somministrazione:**  
*Bambini (di età = o > 2 anni), adolescenti e adulti* **1 dose**
- *Vaccinazione di richiamo (booster) dopo 5 anni, in base alle raccomandazioni nazionali*
- **Modo di somministrazione:** i.m.
- **Co-somministrazione:** HAV, HBV, febbre gialla, febbre tifoide, encefalite giapponese, antirabbico  
*11-18 anni con Tdap, HPV*  
*2-10 anni non ci sono studi*

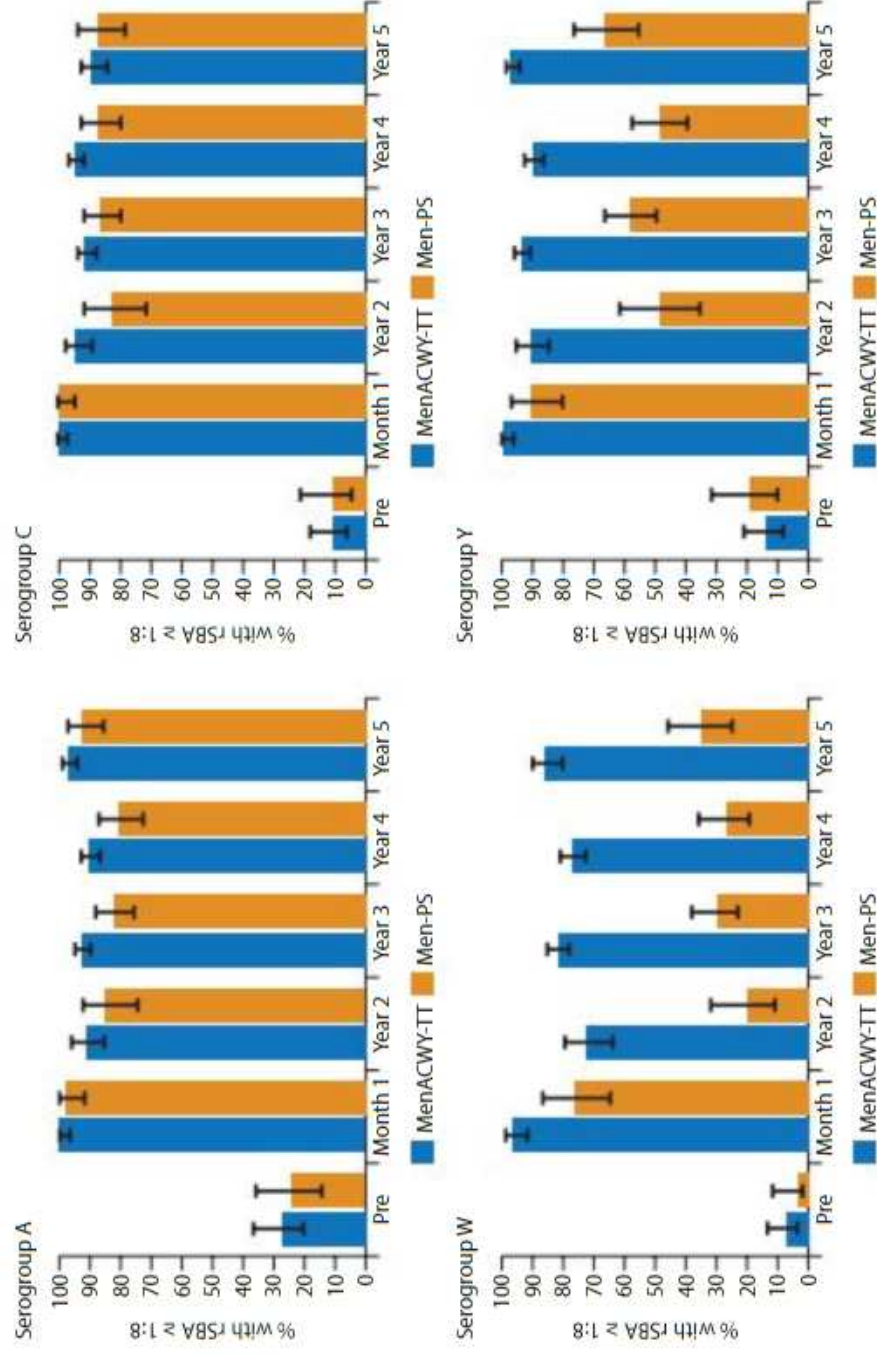
Documento reso disponibile da AIFA il 11/11/2017

Differente durata nel tempo dello specifico titolo anticorpale successivo a vaccinazione quadrivalente coniugata ACWY-TT rispetto allo stesso vaccino polisaccaridica MenPS.



**ANTIBODY PERSISTENCE UP TO FIVE YEARS AFTER VACCINATION WITH A QUADRIVALENT MENINGOCOCCAL ACWY-TETANUS TOXOID CONJUGATE VACCINE IN ADOLESCENTS**

Quiambao BP, Bavdekar A, Dubey AP, Jain H, Kolhe D, Bianco V, Miller JM, Van der Wielen M. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Mar; 13(3): 636–644.





Efficacia sul campo e durata della protezione dopo una dose di vaccino antimeningococcico tetravalente negli adolescenti.

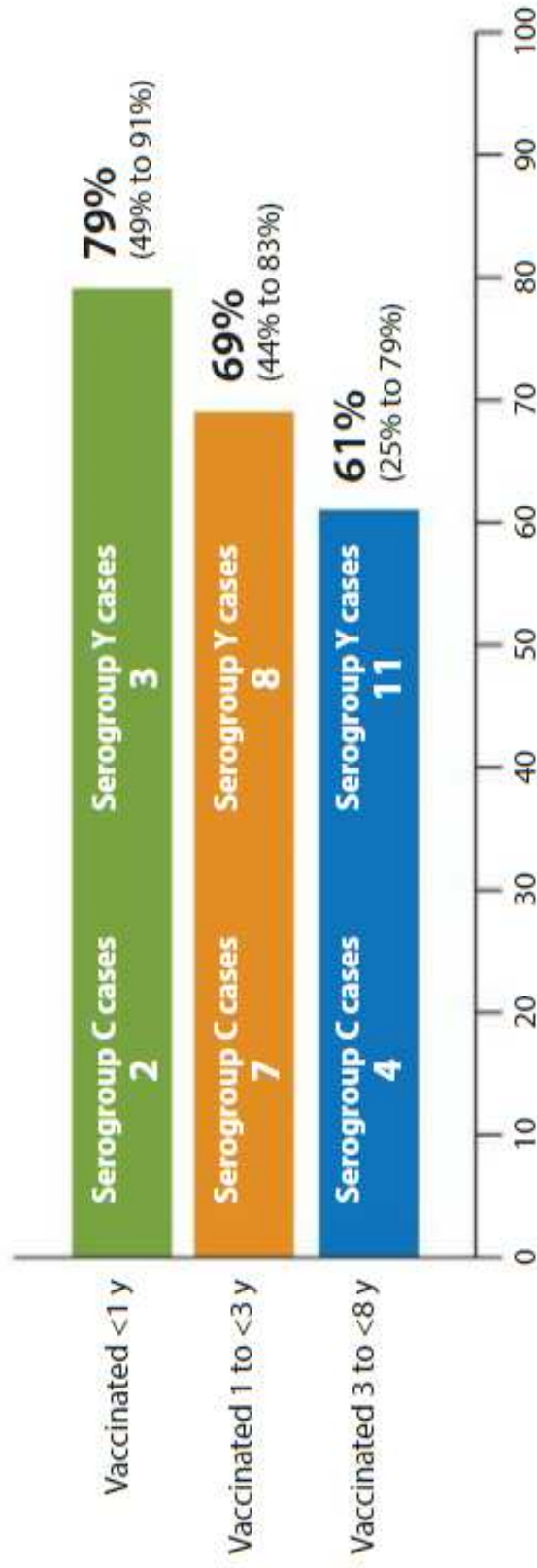


### EFFECTIVENESS AND DURATION OF PROTECTION OF ONE DOSE OF A MENINGOCOCCAL CONJUGATE VACCINE

Amanda C. Cohn, Jessica R. MacNeil, Lee H. Harrison, Ruth Lynfield, Arthur Reingold, William Schaffner, Elizabeth R. Zell, M Stat, Brian Plikaytis, Xin Wang, Nancy E. Messonnier, a for the Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team and MeningNet Surveillance Partners

PEDIATRICS Volume 139, Number 2, February 2017: e2 0162193

### VE, by Time Interval Since Vaccination, Using the GEE and Controlling for Underlying Medical Conditions and Smoking, ABCs and MeningNet Sites, 2006 to 2013



# PNPV 2017-19

- Prima dose vaccino monovalente anti-meningococco C a **13-15 mesi** con opportunità di *utilizzare il vaccino tetravalente ACWY 135*.
- Alcune regioni: Veneto, Emilia-Romagna Campania e **Lazio** hanno deliberato di utilizzare il vaccino tetravalente ACWY 135 (Reg. Lazio BUR 215428 del 28/04/17 e BUR 291856 del 08/06/17) a **13-15 mesi**.
- In adolescenza a **12-18 anni per tutti** vaccino tetravalente ACWY135
- Obiettivi di copertura in adolescenza:
  - > 60% per il 2017
  - > 75% per il 2018
  - > 95% per il 2019



DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI  
AREA PREVENZIONE E PROMOZIONE DELLA SALUTE



Direttori Generali e Commissari Straordinari  
delle ASL del Lazio  
Direttori Sanitari delle ASL del Lazio  
Responsabili Servizi Vaccinali delle ASL del Lazio  
e p.c.

LORO EMAIL

**Oggetto:** Circolare regionale Prot. n. 215428 del 28/04/2017. Chiarimenti ed integrazioni.

Ad integrazione della Circolare in oggetto, allegata, recante "Prime indicazioni operative riguardanti l'attuazione del PNPV 2017- 2019", si forniscono ulteriori chiarimenti applicativi, discussi nell'ambito della riunione del Gruppo di Lavoro Regionale Strategie Vaccinali del 16/05/2017.

- Vaccinazione anti-meningococcica tetraivalente ACWY. Nell'ambito del regime di offerta gratuita, la vaccinazione deve essere garantita con priorità a: (a) coorte 2016; (b) soggetti appartenenti alle coorti dal 2011 al 2015 che non abbiano ricevuto la vaccinazione anti-meningococcica C; (c) soggetti appartenenti alle coorti 2011 e 2012 non protette nei confronti dei ceppi AWY; (d) coorte dei dodicenni, mantenendo in ogni caso una distanza minima da una precedente dose di vaccino Men ACWY di 5 anni.

In Tabella 1 è riportato lo schema di somministrazione del vaccino Men ACWY alle prescritte età-soglia (5-6 anni e 12-19 anni), in relazione allo stato vaccinale precedentemente acquisito (12-24 mesi). Le altre coorti possono essere vaccinate senza priorità e secondo le possibilità organizzative delle singole ASL.

Tabella 1 – Vaccinazione anti-meningococcica tetraivalente ACWY

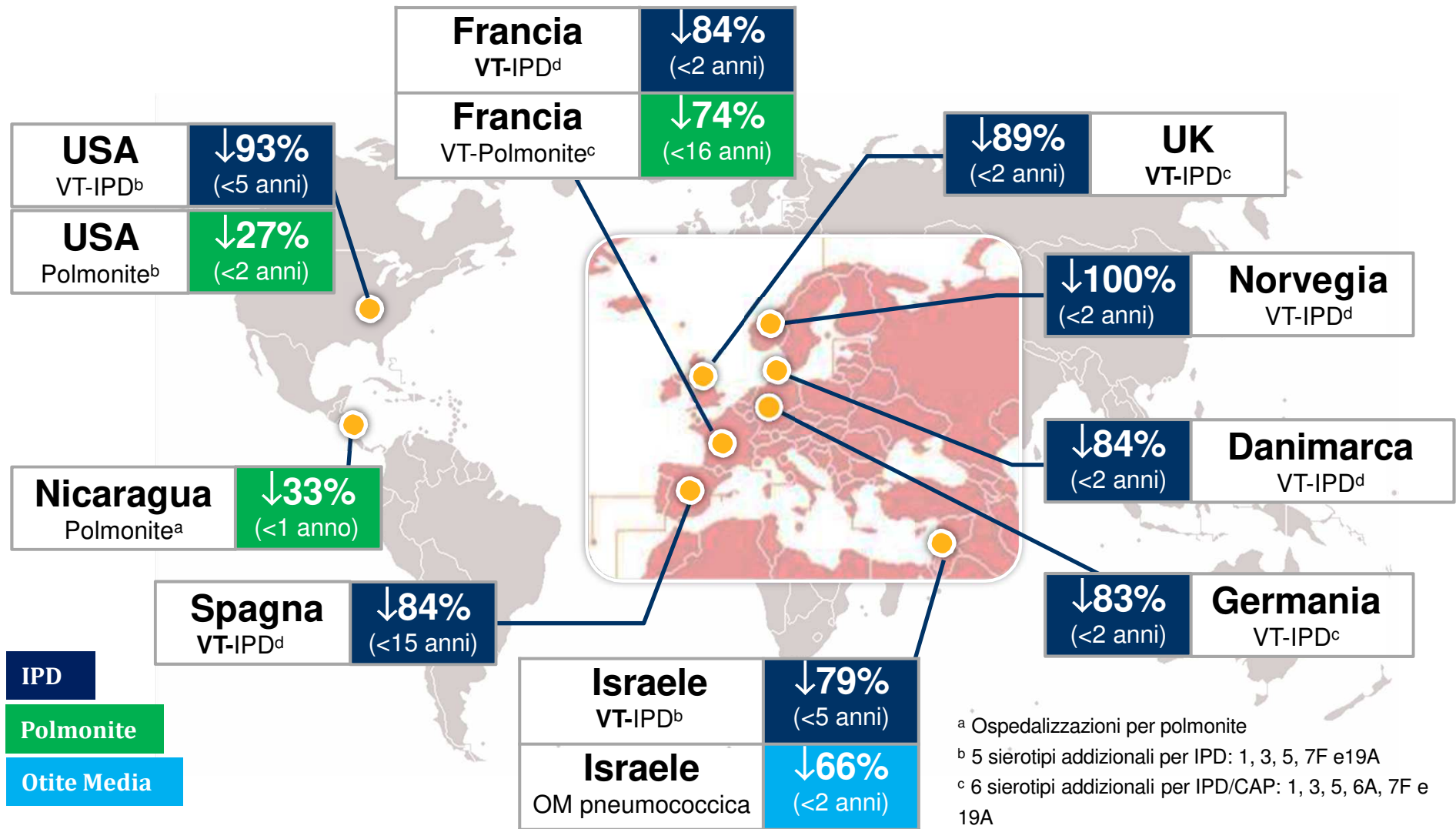
12-24 mesi	5-6 anni	12-19 anni
C	ACWY	ACWY
ACWY	-	ACWY



# SUCCESSI DELL'ANTI PNEUMOCOCCO ...



# IMPATTO DEL PCV13 SULLA MALATTIA PNEUMOCOCCICA INVASIVA E NON INVASIVA<sup>1</sup>



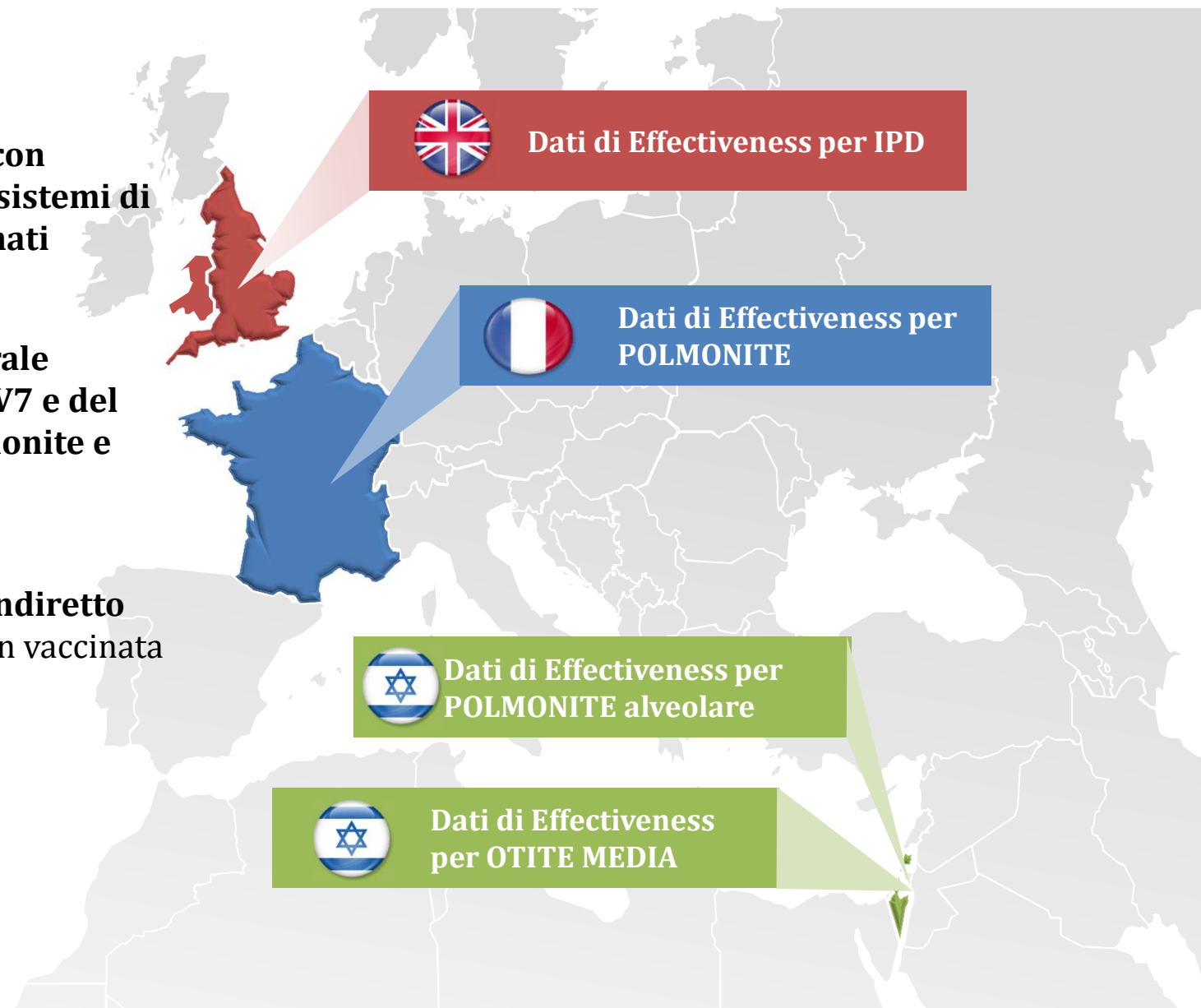
<sup>a</sup> Ospedalizzazioni per polmonite  
<sup>b</sup> 5 sierotipi addizionali per IPD: 1, 3, 5, 7F e 19A  
<sup>c</sup> 6 sierotipi addizionali per IPD/CAP: 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A  
<sup>d</sup> Tutti i sierotipi inclusi in PCV13

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. van der Linden M. Oral Presentation at ECCMID 2015. P1248. GERMANIA
2. van der Linden M et al. Poster presented at ISPPD 2014, Hyderabad, India. March 9-13, 2014. P343. GERMANIA
3. Waight PA, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:535-43. UK
4. NHS Immunisation Statistics England 2012–13. UK
5. Moore MR, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:301-9. USA
6. Angoulvant F, et al. Clin Infect Dis. 2014;58:918-24. FRANCIA
7. Ben-Shimol S, et al. Clin Infect Dis. 2014;59:1724-32. ISRAELE
8. Steens et al. Vaccine 2013;31:6232–8 NORVEGIA
9. Harboe ZB. Clin Infect Dis. 2014 Oct 15;59(8):1066-73 DANIMARCA
10. Picazo J et al. ISPPD 2014. SPAGNA
11. Ben-Shimol et al. / Vaccine 32 (2014) 3452–3459. ISRAELE
12. Lepoutre A, et al. Vaccine. 2015 Jan 3;33(2):359-66. FRANCIA
13. Becker-Dreps S et al. Pediatr Infect Dis J. 2014 Jun;33(6):637-42. NICARAGUA.

**NUOVE EVIDENZE SCIENTIFICHE  
A SUPPORTO DELLA VARIAZIONE DI RCP (16 Nov 2015)  
(paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche)**

- Nuovi dati da **Paesi con scheda 2+1** e con **sistemi di sorveglianza affermati**
- **Andamento temporale dell'impatto del PCV7 e del PCV13 su IPD, polmonite e otite media**
- Evidenze di **effetto indiretto** sulla popolazione non vaccinata



Dati di Effectiveness per IPD



Dati di Effectiveness per POLMONITE



Dati di Effectiveness per POLMONITE alveolare



Dati di Effectiveness per OTITE MEDIA

# IMPATTO DIRETTO ED INDIRETTO DEL PCV13 SULLE IPD IN INGHILTERRA E GALLES AD 8 ANNI DALLA SUA INTRODUZIONE NEL NIP

## Dati di Effectiveness per IPD

- Analisi dell'**effetto del PCV13** sulle IPD **4 anni dopo** l'introduzione nel NIP
- Utilizzo dei dati del database nazionale sui casi di IPD notificati per la stima dei tassi di incidenza (incidence rate ratios, IRRs) per le VT- e NVT- IPD (periodo luglio 2013-giugno 2014 versus periodi pre-PCV13 e pre-PCV7)



UK

NIP 2 + 1

PCV7 NIP  
Sept 2006  
PCV13 NIP, Apr  
2010



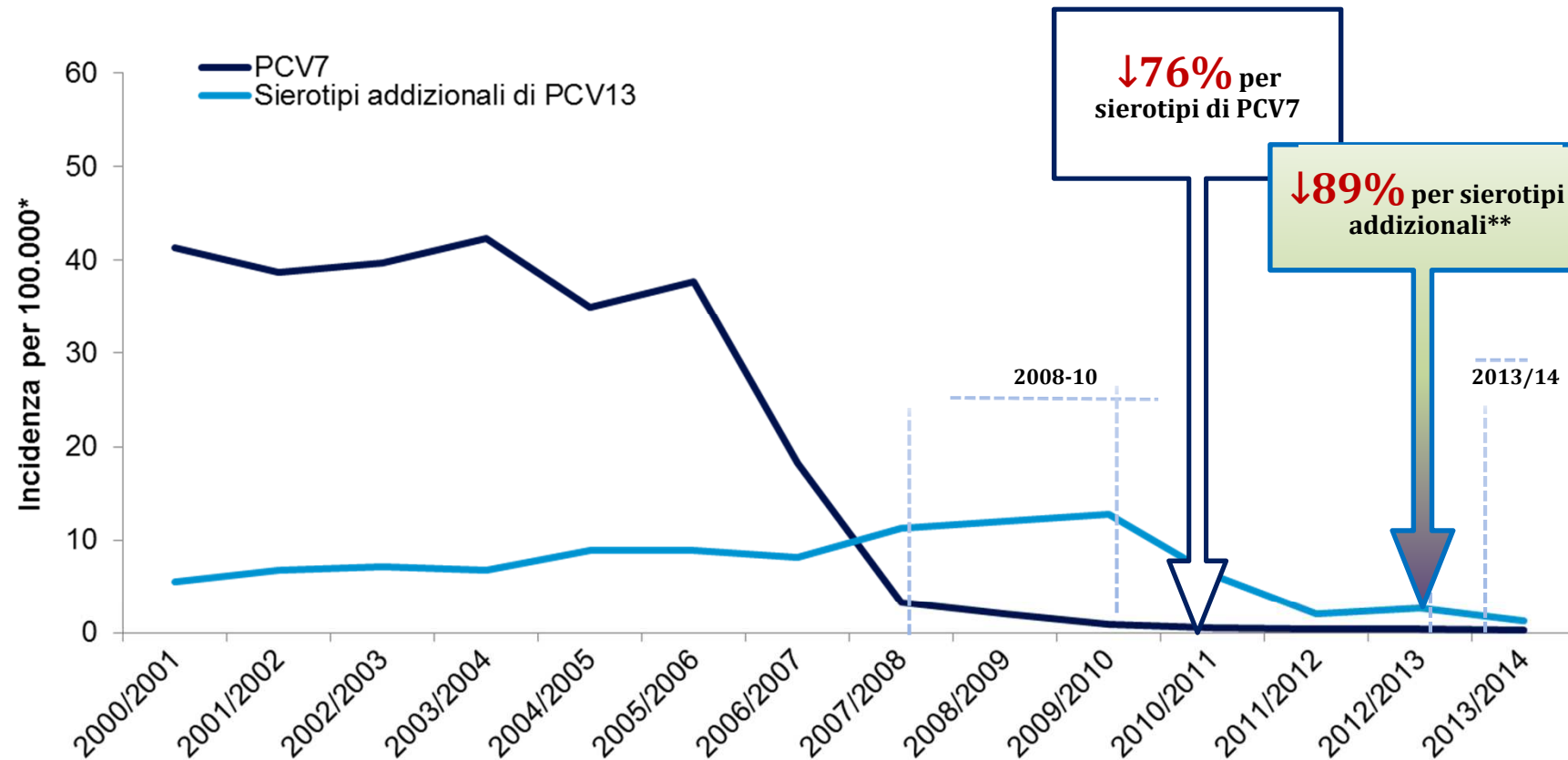
# VARIAZIONE DI RCP, *Novembre 2015* (paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche)

## Dati di Effectiveness per IPD

- **QUATTRO ANNI DOPO L'INTRODUZIONE NEL NIP DI PCV7 (SCHEDULA 2+1) con una copertura vaccinale del 94%, c'è stata una RIDUZIONE DEL 98% (IC AL 95%: 95-99) DELLA MALATTIA CAUSATA DAI SIEROTIPI VACCINALI.**
- Successivamente, **QUATTRO ANNI DOPO IL PASSAGGIO A PCV13**, è stata osservata una **ULTERIORE RIDUZIONE DELL'INCIDENZA DI IPD DOVUTA AI 7 SIEROTIPI IN COMUNE CON PCV7 COMPRESA TRA IL 76% NEI BAMBINI AL DI SOTTO DEI 2 ANNI DI ETÀ E IL 91% NEI BAMBINI TRA 5 E 14 ANNI.**
- **OSSERVATA RIDUZIONE DEI CASI DOVUTI A 5 SIEROTIPI ADDIZIONALI<sup>§</sup> DI PCV13: DAL 68% (SIEROTIPO 3) AL 100% (SIEROTIPO 6A) NEI BAMBINI MINORI DI 5 ANNI.**
- **EVIDENZA DI IMPATTO INDIRETTO SIGNIFICATIVO NEI SOGGETTI PIU' GRANDI, NON VACCINATI CON PCV13.**

§Nessun caso da sierotipo 5.

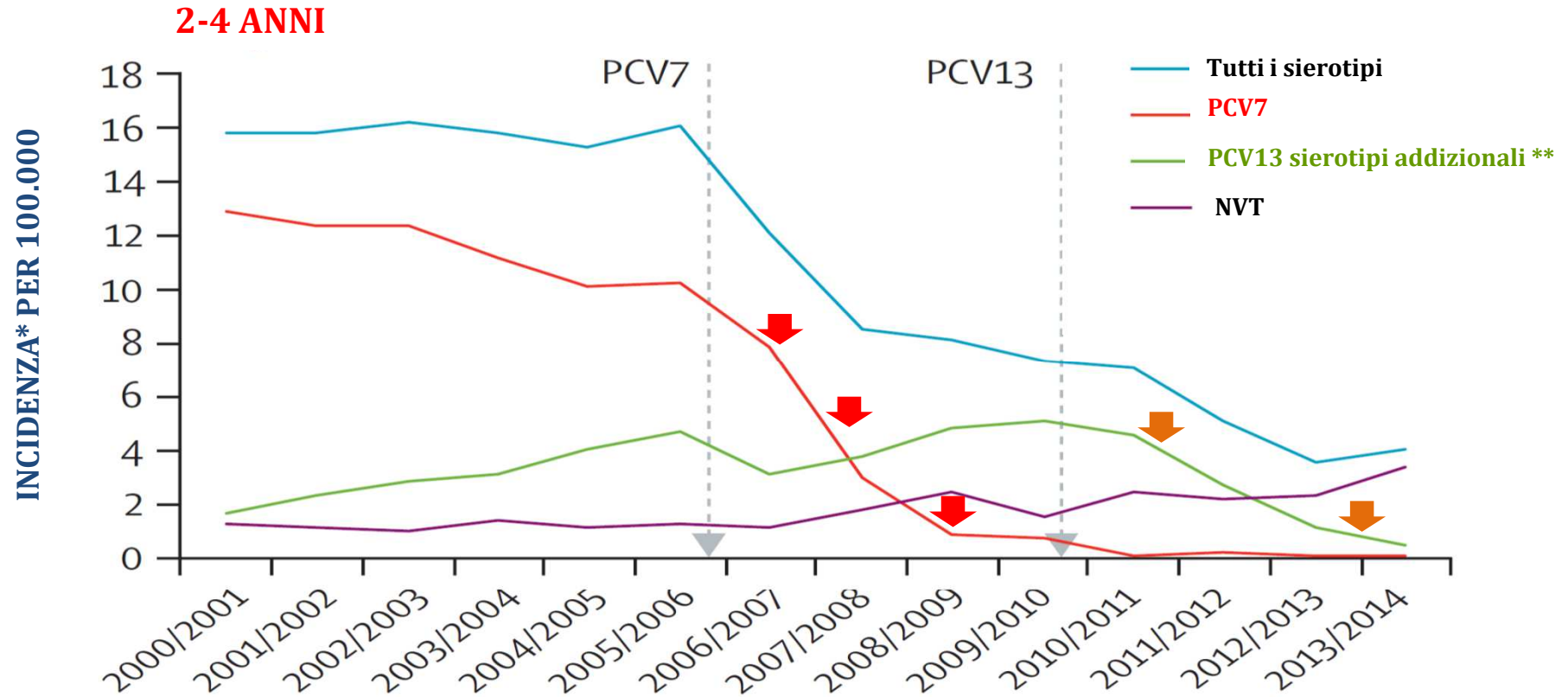
# UK: IPD NEI BAMBINI <2 ANNI



\* Corretta per la proporzione di campioni sierotipizzati, età mancante, denominatore in confronto con 2009-2010 e trend in IPD totali fino a 2009-2010 (nel periodo successivo nessuna correzione di trend è stata applicata).

\*\* ST 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

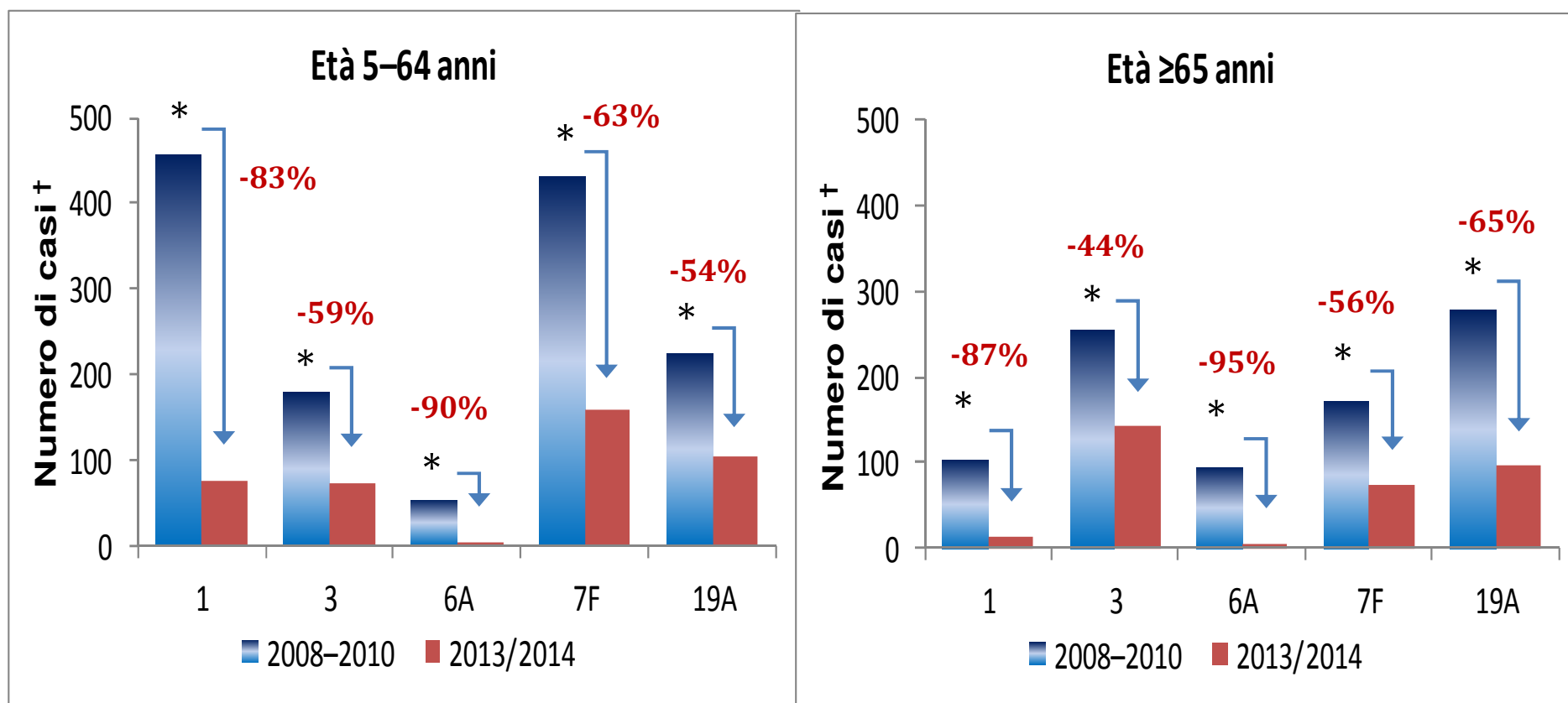
# UK: IPD NEI BAMBINI DI 2-4 ANNI



\* Corretta per la proporzione di campioni sierotipizzati, età mancante, denominatore in confronto con 2009-2010 e trend in IPD totali fino a 2009-2010 (nel periodo successivo nessuna correzione di trend è stata applicata).

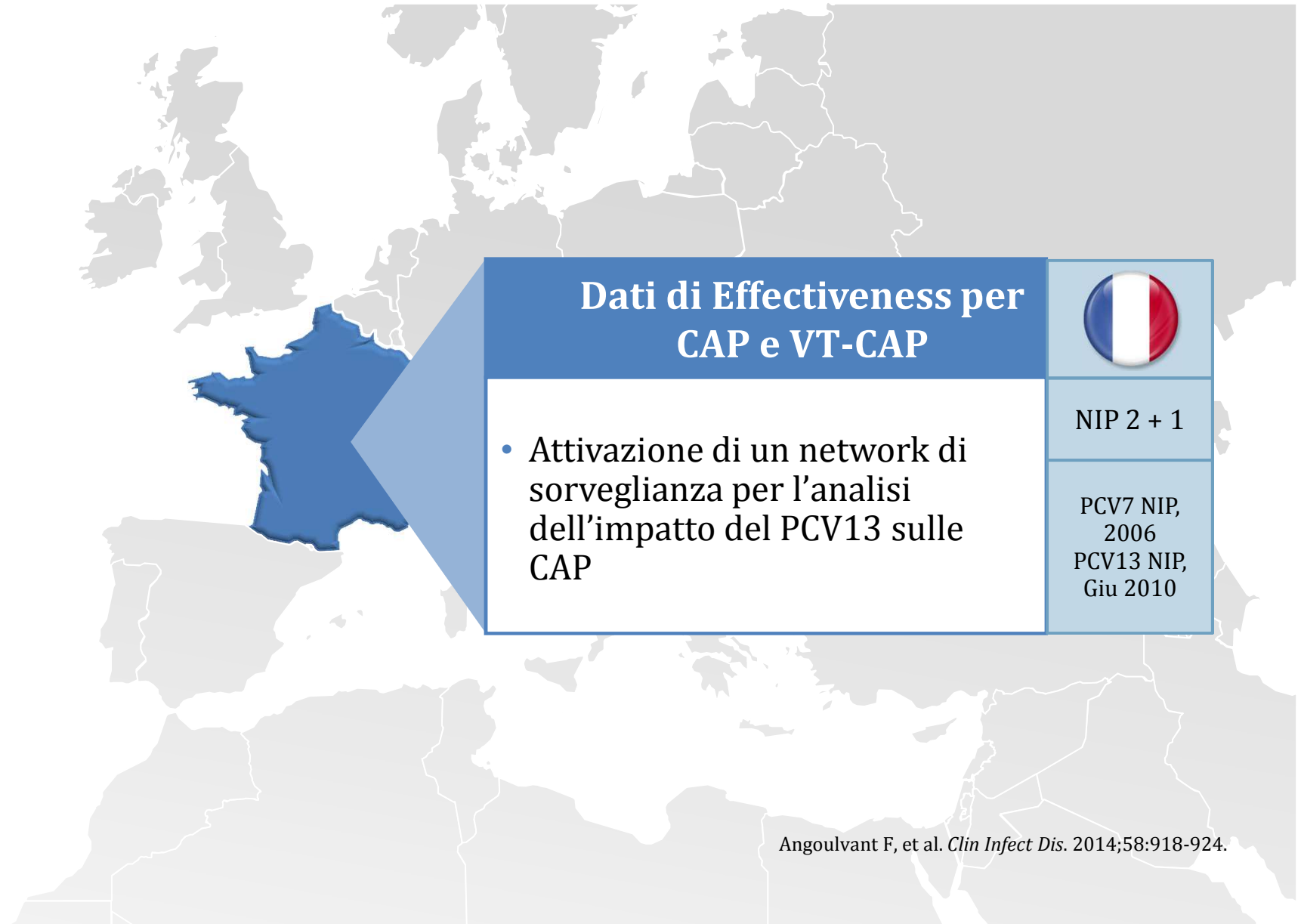
\*\* ST 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

## Casi di IPD da sierotipi addizionali di PCV13 (>5 anni) (UK)



† Corretta per la proporzione di campioni sierotipizzati, età mancante, denominatore in confronto con 2009-2010 e trend in IPD totali fino a 2009-2010. \*Statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ).

# FRANCIA: impatto precoce di PCV13 sulle CAP nei bambini



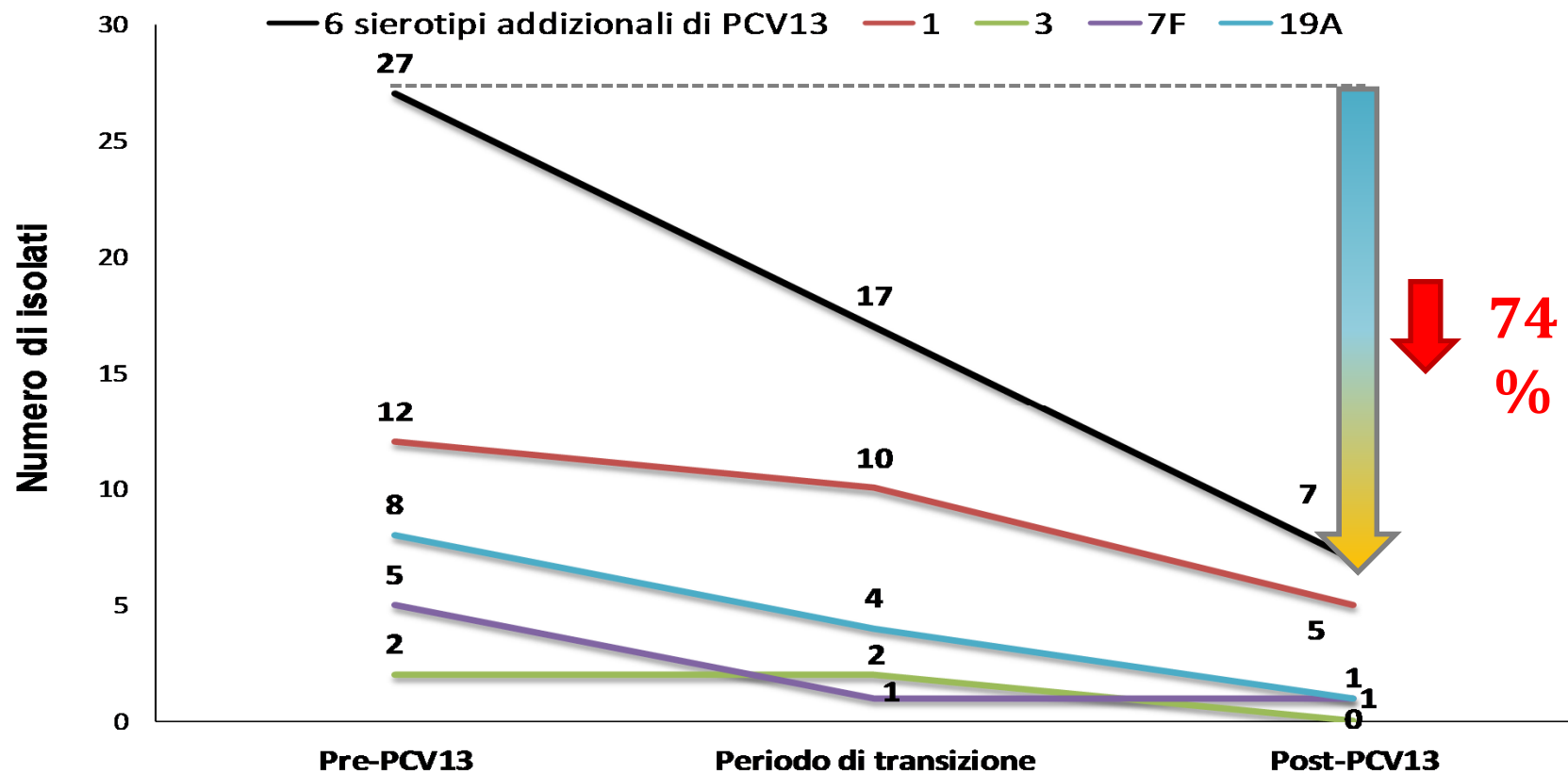
## VARIAZIONE DI RCP, *Novembre 2015* (paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche)

### Dati di Effectiveness per CAP e VT-CAP

- Osservata una **riduzione del 16% di tutti i casi di polmonite acquisita in comunità (community acquired pneumonia, CAP)** nei reparti di medicina d'urgenza **in bambini di età compresa tra 1 mese e 15 anni**.
- Le **riduzioni** sono state **del 53%** ( $p < 0,001$ ) **per i casi di CAP con versamento pleurico e del 63%** ( $p < 0,001$ ) **per i casi di CAP da pneumococco confermati microbiologicamente**.
- **Nel secondo anno dopo l'introduzione di PCV13** il numero totale dei **casi di CAP dovuti ai 6 sierotipi aggiuntivi di PCV13** si è **ridotto del 74%** (da 27 a 7 isolati).

# FRANCIA: impatto di PCV13 su CAP/CAP con effusione pleurica per sierotipo in < 16 anni

**3 ANNI DOPO L'INTRODUZIONE DI PCV13 DIMINUIZIONE DEL 74% DEI CASI  
DOVUTI AI SIEROTIPI ADDIZIONALI DI PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A) (da 27 a 7 casi)**



# ISRAELE: Dati di Effectiveness per POLMONITE ALVEOLARE (A-CAP)\*



## Dati di Effectiveness per POLMONITE ALVEOLARE

NIP 2 + 1

PCV7 NIP  
Lug 2009,  
PCV13 NIP,  
Nov 2010

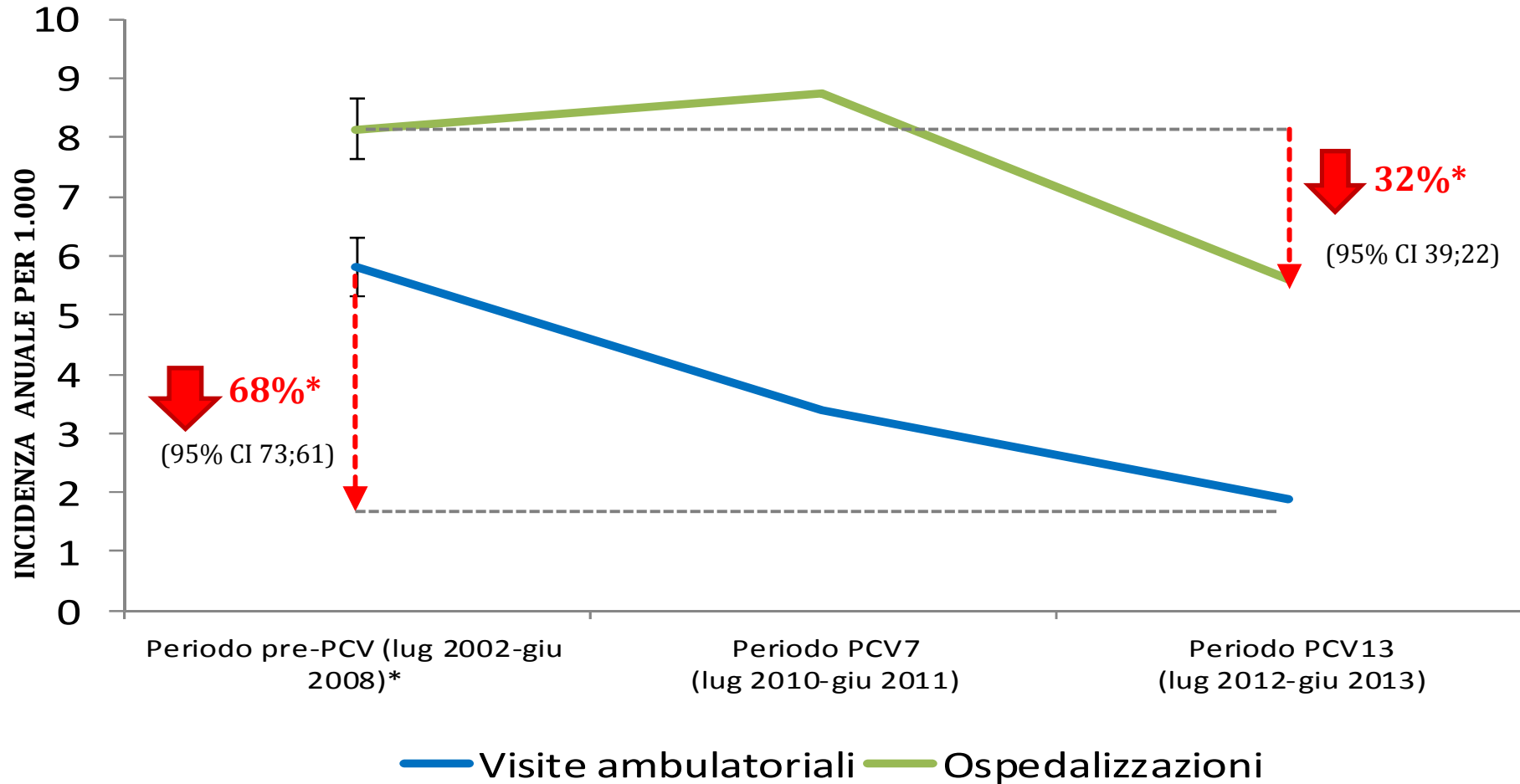
- Studio prospettico di popolazione nel Sud di Israele (in corso)
- Periodo di analisi corrente: luglio 2002 – giugno 2013
- Valutazione dell'impatto delle vaccinazioni sequenziali PCV7/PCV13 sulle visite ambulatoriali e le ospedalizzazioni per CAP alveolare in bambini < 5 anni di età.

**\* In confronto al periodo prima dell'introduzione di PCV**

Greenberg D, et al. *Vaccine* .2015;33:4623-4629.



## ISRAELE: OSPEDALIZZAZIONI PER A-CAP IN < 5 ANNI



IRRs e 95% CI. IRR aggiustati per etnia e età, quando appropriato. Per periodo luglio 2002-giugno 2008, incidenze medie annuali.

# Israele: impatto del PCV13 sulle Otiti Medie (OM)



## Dati di Effectiveness per OTITE MEDIA

NIP 2 + 1

- Sorveglianza attiva prospettica di popolazione nel Sud di Israele
- Periodo di analisi: luglio 2004 – giugno 2013
- OM confermata da timpanocentesi con cultura del fluido dell'orecchio medio in bambini < 2 anni.

PCV7 NIP  
Lug 2009,  
PCV13 NIP,  
Nov 2010

## VARIAZIONE DI RCP, *Novembre 2015* (paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche)

### Dati di Effectiveness per OTITE MEDIA

- In seguito all'introduzione di PCV7, e successivamente di PCV13, si è verificato un **declino dell'incidenza dell'otite media (OM) del 96% per i sierotipi di PCV7 e per il sierotipo 6A**, e un **declino dell'incidenza dell'85% per i sierotipi aggiuntivi di PCV13: 1, 3, 5, 7F e 19A**.

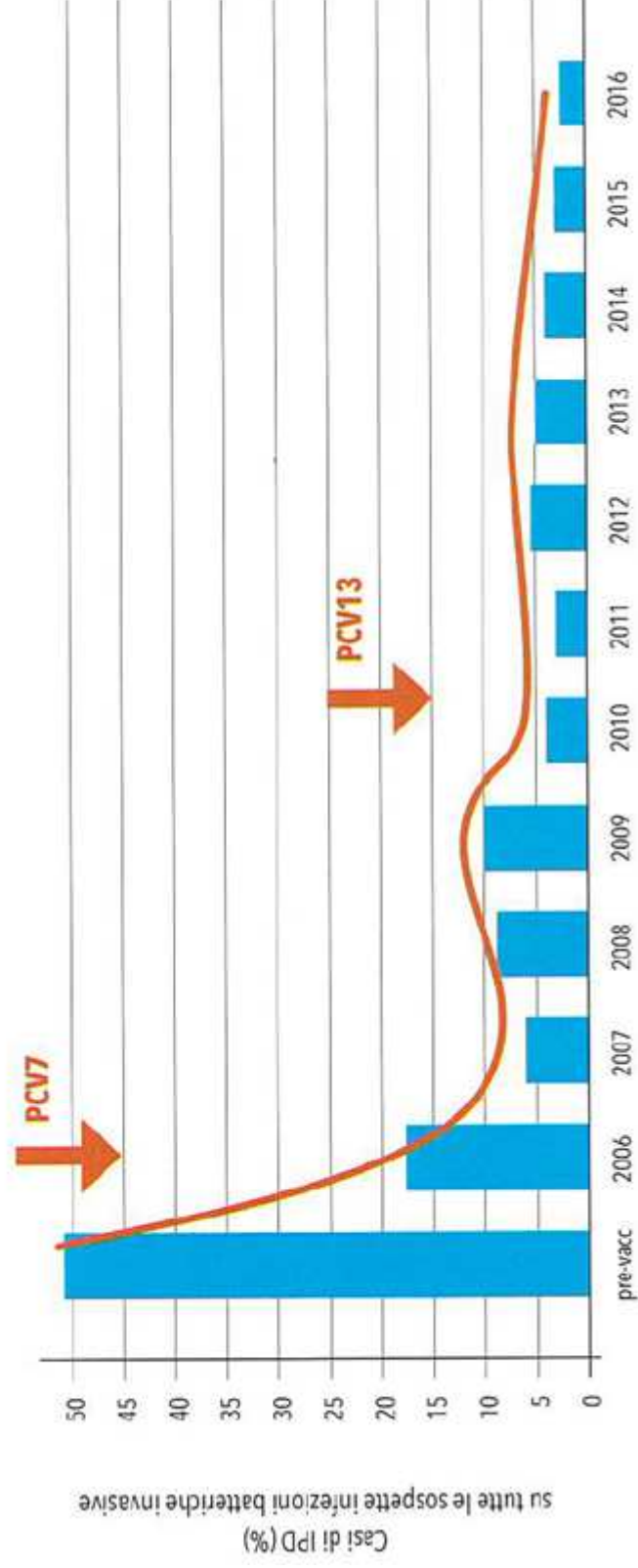
## VARIAZIONE DI RCP, *Novembre 2015* (paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche)

### EFFETTI SUL CARRIAGE NASOFARINGEO

- In uno studio di sorveglianza condotto in Francia in bambini di età 6-24 mesi affetti da otite media acuta, e richiesto dall'EMA, sono stati valutati i cambiamenti dello stato di portatore nasofaringeo dei sierotipi pneumococcici dopo l'introduzione di PCV7 e successivamente di PCV13 (periodo 2001-2014).
- **PCV13 ha significativamente ridotto lo stato di portatore dei 6 sierotipi addizionali combinati (e del sierotipo 6C) e dei sierotipi individuali 6C, 7F, 19A**, se confrontato con PCV7.
- Una **riduzione** è stata notata **anche per il sierotipo 3** (2,5% vs 1,1%; p=0.1).
- **Non è stato osservato stato di portatore dei sierotipi 1 e 5.**

**Andamento dei casi di IPD in età pediatrica in Italia.  
(Azzari C. Dati del Registro italiano di sorveglianza molecolare)**

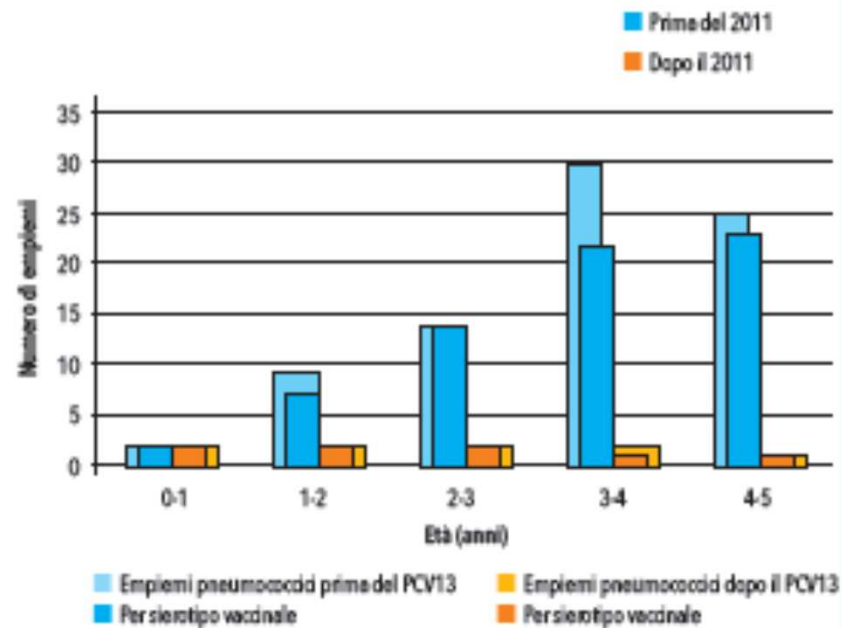
Campioni di sospette IBP analizzati: 1026/anno in media



# DATI ITALIANI: IMPATTO SUGLI EMPIEMI PNEUMOCOCCICI

Figura 5

Casi di empiemi pneumococcici dopo l'introduzione del vaccino PCV13 in bambini di 0-5 anni. (Azzari C. Presentazione SItI 2016)



# Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive



- In Italia dal 2007 vengono raccolti i dati epidemiologici prodotti dal sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB) coordinato dall'ISS.
- Dal 2013 i dati estratti dal sistema MIB sono stati integrati anche con i dati contenuti nei sistemi Regionali di notifica di malattia infettiva.

# Situazione epidemiologica

- Fino al 2015: **7.070** casi di MIP
- Nel 2016:
  - **1462** casi di MIP
  - **232** da *Neisseria meningitidis*
  - **140** da *Haemophilus influenzae*
- Valori più elevati di MIP in:
  - età pediatrica
  - > 65 anni
- Tra **2008** e **2015**: riduzione significativa ( $p=0,001$ ) in 0-4 anni
- Dal 2006 al 2013: 585 decessi per MIP (29 sepsi, 306 polmoniti, 250 meningiti)

Dati ISTAT



TAB 02. Malattie invasive da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e meningiti da altri batteri: agenti eziologici per Regione - Anno 2016

	Popolazione al 01/01/2016	Malattie invasive			Meningiti					TOTALE
		<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	Streptococco di gruppo B	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Listeria	Altro patogeno	Non identificato	
Abruzzo	1326513	3	10	1	1	0	0	1	1	17
Basilicata	573694	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Calabria	1970521	3	6	0	0	1	1	2	0	13
Campania	5850850	33	33	4	1	0	2	5	0	78
Emilia-Romagna	4448146	18	140	18	2	0	5	15	2	200
Friuli V. Giulia	1221218	2	43	5	0	1	1	5	0	57
Lazio	5888472	22	87	10	0	14	13	14	5	165
Liguria	1571053	5	10	4	0	0	1	1	0	21
Lombardia	10008349	46	576	47	6	0	7	48	9	739
Marche	1543752	8	28	6	0	0	5	1	0	48
Molise	312027	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P.A. Bolzano	520891	1	40	2	0	1	0	1	0	45
P.A. Trento	538223	1	45	2	0	0	1	1	0	50
Piemonte	4404246	15	204	11	4	5	7	11	3	260
Puglia	4077166	5	19	0	0	0	2	1	0	27
Sardegna	1658138	5	8	0	0	0	0	0	0	13
Sicilia	5074261	8	16	1	3	1	3	4	3	39
Toscana	3744398	41	50	8	2	1	12	9	0	123
Umbria	891181	0	2	0	0	0	0	0	0	2
Valle d'Aosta	127329	1	0	0	0	0	0	1	0	2
Veneto	4915123	13	145	21	2	1	10	7	1	200
<b>TOTALE</b>	60665551	<b>232</b>	<b>1462</b>	<b>140</b>	<b>21</b>	<b>25</b>	<b>70</b>	<b>127</b>	<b>24</b>	<b>2101</b>

[Fai click qui per tornare all'indice](#)

**TAB 15. Casi di malattia invasiva da pneumococco per Regione e anno (2011-2017)**

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ABRUZZO	0	4	6	1	9	10	1
BASILICATA	0	0	0	1	0	0	1
CALABRIA	2	0	3	9	0	6	1
CAMPANIA	10	7	21	25	13	33	18
EMILIA ROMAGNA	81	88	124	96	136	140	29
FRIULI VENEZIA GIULIA	16	31	30	34	39	43	11
<b>LAZIO</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>61</b>	<b>87</b>	<b>24</b>
LIGURIA	17	14	1	2	14	10	3
LOMBARDIA	168	300	340	354	532	576	22
MARCHE	9	5	17	16	18	28	3
MOLISE	0	0	1	1	0	0	0
P.A. BOLZANO	14	17	25	14	25	40	11
P.A. TRENTO	35	44	41	39	39	45	15
PIEMONTE	192	166	211	166	201	204	95
PUGLIA	3	6	4	8	16	19	6
SARDEGNA	2	2	3	4	10	8	3
SICILIA	21	6	9	15	11	16	5
TOSCANA	34	21	25	21	45	50	16
UMBRIA	4	1	1	0	0	2	0
VAL D'AOSTA	1	1	2	0	3	0	0
VENETO	132	85	89	135	78	145	36
<b>Totale complessivo</b>	<b>750</b>	<b>815</b>	<b>977</b>	<b>955</b>	<b>1250</b>	<b>1462</b>	<b>300</b>

Ministero della Salute – Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione  
 Prot. 0014381 del 09/05/2017



**L'Organizzazione Mondiale della Sanità**  
ha più volte indicato la vaccinazione **anti-**  
**pneumococcica** a più **alta priorità** di  
introduzione ed applicazione in tutti i  
Paesi del mondo



# RAPPORTI ISTISAN 17|18

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016

M. Sabbatucci, S. Iacchini, S. Iannazzo, C. Farfusola,  
A.M. Marella, V. Bizzotti, F. D'Ancona, P. Pezzotti, A. Pantosti

Una buona notizia dal fronte della sorveglianza è il dimezzamento della resistenza alla penicillina in *Streptococcus pneumoniae*, un microrganismo causa di polmoniti e sepsi che insorgono in pazienti che non sono ospedalizzati. **Questo successo però non è da ascrivere ad un migliore utilizzo di antibiotici sul territorio, quanto all'implementazione della vaccinazione antipneumococcica, soprattutto a livello pediatrico**, che ha portato alla riduzione od eliminazione di sierotipi di pneumococco resistenti alla penicillina.





*Ministero della Salute*

0025146-14/08/2017-DGPRE-DGPRE-P

Circolare recante prime indicazioni operative riguardanti il comma 1-quater, art. 1 del decreto-legge n. 73 del 7 giugno 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” (17G00132) (GU Serie Generale n.182 del 05-08-2017).

Si riporta di seguito uno schema sintetico delle indicazioni per anno di nascita:

Vaccinazione \ Anno	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017 ->	
anti-meningococcica B																		X
anti-meningococcica C												X	X	X	X	X	X	X
anti-pneumococcica												X	X	X	X	X	X	X
anti-rotavirus																		X

Si tratta di vaccinazioni già previste in offerta attiva e gratuita dal calendario vaccinale del Piano Nazionale della Prevenzione Vaccinale 2017-2019 ed incluse tra i Livelli Essenziali di Assistenza, in quanto rivestono una elevata importanza di Sanità Pubblica in termini di protezione dell'individuo e della comunità.

Le predette vaccinazioni, pur mantenendo un ottimo profilo di sicurezza e di efficacia, non sono state incluse tra quelle obbligatorie in ragione del fatto che le malattie che prevengono si verificano con minore frequenza nel nostro Paese o hanno una minore trasmissibilità nell'ambito comunitario scolastico.

# METODOLOGIA DI EROGAZIONE

IMPORTANZA DEL RUOLO ATTIVO  
DEI **PDF** E **MMG** NELLA  
PROMOZIONE DELLE  
VACCINAZIONI; IN ATTESA DELLA  
DEFINIZIONE DI UN IMPEGNO



ATTIVO DA VALUTARE ALLA LUCE DEI NUOVI ACN E  
AIR, RIMANE DI **COMPETENZA DELLE REGIONI LA  
SCELTA DI MODALITA'** PIU' OPPORTUNA DI  
COINVOLGIMENTO, COSI' DA GARANTIRE IL  
RAGGIUNGIMENTO DELLE COPERTURE PREVISTE.

**REGIONE LAZIO**



**REGIONE  
LAZIO**

## **Decreto del Commissario ad acta**

(delibera del Consiglio dei Ministri del 21 marzo 2013)

N. U00418 del 22/09/2017

Proposta n. 16213 del 15/09/2017

**Oggetto:**

Programma di vaccinazione con vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV) 13-valente.





### 1bis) Interventi di recupero sierotipico

Per tutti i soggetti che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione anti-pneumococcica con vaccino PCV 7-valente, il PNPV 2017-2019 raccomanda fortemente l'offerta di PCV contenente un numero di valenze maggiore. Pertanto si ritiene opportuno procedere al recupero sierotipico di questi soggetti, laddove e ciò non si sia già provveduto, attraverso l'offerta gratuita, su richiesta, della vaccinazione anti-pneumococcica con vaccino coniugato 13-valente, fino al compimento dei 19 anni. Per la registrazione di tali vaccinazioni andrà indicato il motivo "recupero sierotipico".





**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**

[moranodonatella@gmail.com](mailto:moranodonatella@gmail.com)  
[antonieta.spadea@aslroma1.it](mailto:antonieta.spadea@aslroma1.it)

## VACCINI E RISPETTIVE DOSE NECESSARIE PER ADEMPIMENTO OBBLIGO VACCINALE\*

**ETA'\*\*\***

**(CALCOLATA A FAR DATA DAL 10 SETTEMBRE 2017)**

<i>Da 0 a 6 mesi</i>	<p><b>UNA dose di vaccino contro:</b> Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae tipo b</p>
<i>Dal compimento dei 6 mesi a 11 mesi e 364 giorni</i>	<p><b>UNA dose di vaccino contro:</b> Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae tipo b</p>
<i>Dal compimento dei 12 mesi a 17 mesi e 364 giorni</i>	<p><b>DUE dosi di vaccino contro:</b> Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae tipo b***</p>
<i>Dal compimento dei 18 mesi a 6 anni e 364 giorni</i>	<p><b>TRE dosi di vaccino contro:</b> Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae tipo b***</p> <p><b>UNA dose di vaccino contro:</b> Morbillo, Parotite, Rosolia</p>
<i>Dal compimento dei 7 anni a 15 anni e 364 giorni</i>	<p><b>QUATTRO dosi di vaccino contro:</b> Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite</p> <p><b>TRE dosi di vaccino contro:</b> Epatite B, Haemophilus influenzae tipo b***</p> <p><b>DUE dosi di vaccino contro:</b> Morbillo, Parotite, Rosolia</p>
<i>Dai 16 anni fino al compimento dei 17 anni</i>	<p><b>CINQUE**** dosi di vaccino contro:</b> Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite</p> <p><b>TRE dosi di vaccino contro:</b> Epatite B, Haemophilus influenzae tipo b***</p> <p><b>DUE dosi di vaccino contro:</b> Morbillo, Parotite, Rosolia</p>

# Opzioni gestione sedute vaccinali

## Prima scelta – Vaccinazione Esavalente

### Seconda scelta – Vaccinazione Tetravalente + Monovalente Epatite B + Monovalente Hib

BAMBINI DA 0 A 7 ANNI  
OPZIONE 1 (PRIMA SCELTA, PREFERIBILE):  
3 visite, 4 somministrazioni

Vaccino	Esavalente (DTPa IPV EpB Hib)	Tetravalente (Morbilli, Parotite, Rosolia +/-Varicella)
Nome commerciale	INFANRIX HEXA HEXYON VAXELIS	MMRVAXPRO / PRIORIX PROQUAD / PRIORIX TETRA
Primo accesso	X	X
Secondo accesso (dopo due mesi dal primo)	X	
Terzo accesso (dopo sei mesi dal secondo)	X	(X)

**Prima scelta**

BAMBINI DA 0 A 7 ANNI  
OPZIONE 2 (SECONDA SCELTA, ALTERNATIVA):  
4 visite, 8 somministrazioni

Vaccino	Tetravalente (DTPa IPV)	Monovalente Epatite B (tipo pediatrico)	Trivalente MPR	Monovalente Hib*
Nome commerciale	TETRAVAC	ENGERIX B 10 HBVAXPRO 5	MMRVAXPRO PRIORIX	HIBERIX ACT-HIB
Primo accesso	X		X	
Secondo accesso (dopo 15 giorni dal primo)		X		X
Terzo accesso (dopo 45 giorni dal secondo)	X	X		
Quarto accesso (dopo 5 mesi dal terzo)	X	X	(X)	

**Seconda scelta**

	<b>Hexyon</b> (approvazione <b>28-APR-2016</b> )	<b>Infanrix hexa</b> (RCP 22-DIC-2015)	<b>Vaxelis</b> (RCP 17-DIC-2015)
<b>Indicazioni</b>	<p>Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini <b>a partire dalle sei settimane di età</b></p> <p>4.8 La sicurezza di Hexyon nei bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.</p> <p>5.1 L'immunogenicità di Hexyon in bambini di età superiore ai 24 mesi non è stata studiata in studi clinici.</p>	<p>Vaccinazione primaria e di richiamo (booster) dei bambini</p>	<p>Vaccinazione primaria e di richiamo nei bambini e lattanti <b>a partire dalle 6 settimane di età.</b></p> <p>4.8 La sicurezza di Vaxelis nei bambini al di sopra dei 15 mesi di età non è stata oggetto di studi clinici.</p> <p>5.1 L'immunogenicità di Vaxelis nei bambini al di sopra dei 15 mesi di età non è stata oggetto di studi clinici.</p>
<b>Posologia</b>	<p><u>Vaccinazione primaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosi con un intervallo di almeno due mesi</li> <li>• 3 dosi con un intervallo di almeno un mese</li> <li>• Quando una dose di HepB è data alla nascita, può essere usato in sostituzione delle dosi supplementari del vaccino per l'epatite B</li> </ul> <p><u>Vaccinazione di richiamo</u></p> <p>Dopo la vaccinazione primaria con 2 dosi di Hexyon, deve essere somministrata una dose di richiamo.</p> <p>Dopo una vaccinazione primaria a 3 dosi con Hexyon, deve essere somministrata una dose di richiamo.</p>	<p><u>Vaccinazione primaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 dosi con un intervallo di almeno due mesi</li> <li>• 3 dosi con un intervallo di almeno un mese</li> <li>• Quando una dose di HepB è data alla nascita, può essere utilizzato in sostituzione di dosi supplementari di vaccino contro l'epatite B</li> </ul> <p><u>Vaccinazione di richiamo</u></p> <p>Deve essere somministrata una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di vaccinazione primaria (almeno Hib)</p>	<p><u>Vaccinazione primaria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o 3 dosi con un intervallo di almeno un mese</li> <li>• Quando una dose di HepB è data alla nascita, può essere utilizzato in sostituzione di dosi supplementari di vaccino contro l'epatite B</li> <li>• Scheda mista Hexa/Penta/Hexa</li> </ul> <p><u>Vaccinazione di richiamo</u></p> <p>Deve essere somministrata una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di vaccinazione primaria (almeno Hib)</p>

# Vaccini multicomponenti contro la pertosse

2 componenti	3 componenti	5 componenti	considerazioni
<b>TP</b> (Tossoide pertussico) , <b>EF</b> (Emoagglutinina filamentosa)	<b>TP</b> (Tossoide pertussico) , <b>EF</b> (Emoagglutinina filamentosa)	<b>TP, EF, P, FIM</b> (Fimbrie) di <b>tipo 2 e 3</b>	<b>vaccini a cellule intere contengono tutti e 5 gli antigeni</b>
			<b>migliore immunizzazione è legata al livello anticorpale anti -TP, -P e -FIM<sup>1,2,3</sup></b>
			<b>Immunità verso FIM più efficace che non quella verso EF-</b> In presenza di anticorpi anti-P, -FIM e -TP, gli anticorpi anti-EF non contribuiscono alla protezione <sup>4</sup>
			Nei ceppi Bp P- negativi (aumentati nei paesi che

**La P è probabilmente il più importante antigene dei vaccini multicomponenti, mentre l'EF può non essere necessaria: tutti elementi a favore dell'inclusione della P, delle FIM 2 e 3 e della TP nei vaccini multicomponenti contro la pertosse.**

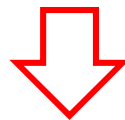
1. Greco D et al., NEJM, 1996, 334:341-8
  2. Gustafsson J et al., NEJM, 1996, 334:349-55
  3. Olin P et al, Lancet, 1997, 350:1569-77
  4. Gabutti G et al., Human Vaccines & Immunotherapeutics 2015;11:108-17
  5. Saadatian E et al., Vaccine 2016;34:5819-26
- adulti -determinando una risposta a lungo termine<sup>4</sup>

## ***Hexyon: sicurezza, qualità e semplicità***

- Hexyon è un vaccino esavalente con formulazione «pronta all'uso» che determina i seguenti necessari vantaggi:

### **RIDUZIONE**

- **delle manipolazioni nella preparazione del vaccino**
- **del rischio di contaminazioni**
- **dei tempi necessari ad eseguire la vaccinazione**
- Azzeramento del rischio di mancata somministrazione della componente PRP (*Haemophilus influenzae*)



certezza dell'aliquota di vaccino somministrato

## Sorveglianza epidemiologica ed efficacia contro la pertosse

**L'efficacia a lungo termine degli antigeni della pertosse acellulare (aP) contenute in Hexyon è stata dimostrata dal programma di sorveglianza della pertosse in Svezia**

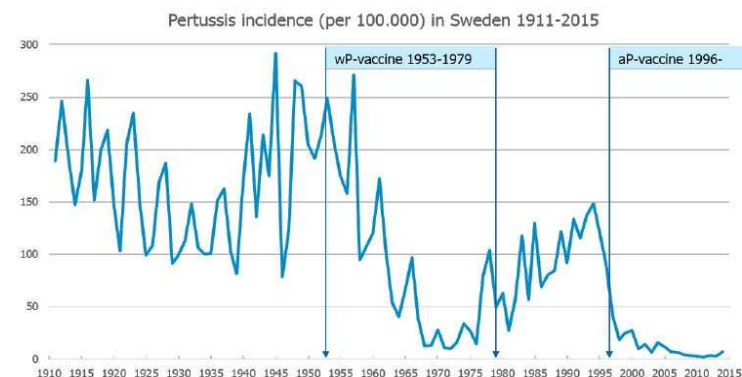
- 18° anno (dal 1996)
- vaccini utilizzati: Pentavac = antigeni aP Hexyon
- include un vaccino a monocomponente aP (DiTeKik)

Dall'introduzione dei vaccini con aP:

- Riduzione drastica dell'incidenza dal 1996 al 2014
- **Fattore chiave del successo di questo intervento di prevenzione è l'elevata copertura vaccinale**  
→ **>98% tra i bambini nati dal 1996 al 2013**
- Stessa incidenza anche nella regione dove è utilizzato un vaccino a 1 componente

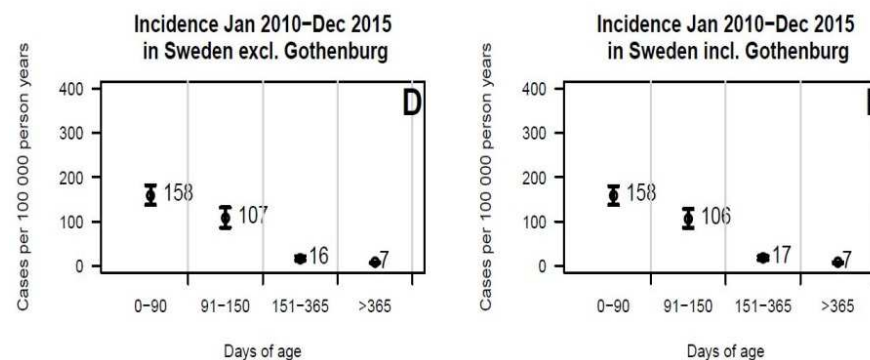
### Pertussis surveillance in Sweden

Eighteen-year report



Folkhälsomyndigheten

**Figure 7:** Overall pertussis incidence in Sweden. Case reports from general practitioners until the mid-1980s, from lab-reports and from 1980 and according to the Communicable Disease Act from 1997.





**SEQUENZA DI VACCINAZIONE RACCOMANDATA CON UTILIZZO DEL VACCINO ANTIROTAVIRUS (ROTATEQ) NEL SETTING DEL CENTRO VACCINALE**  
**(i giorni sono puramente indicativi e riportati per maggiore chiarezza)**

- **Esavalente + Pneumococco + I dose Rotateq** (*intervallo prima dose 6-12 settimana*) **prima ad inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita)**
- **Meningococco B dopo 15 giorni (76° giorno)**
- **Meningococco B dopo 1 mese + II dose Rotateq (106° giorno)**
- **Esavalente + Pneumo dopo 15 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)**
- **Meningococco B dopo 1 mese, + III dose Rotateq** (*è preferibile che il ciclo di vaccinazioni a tre dosi sia completato entro le 20-22 settimane di età, se è necessario la terza dose può essere somministrata sino alle 32 settimane di età*) **ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)**
- **Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti**
- **Meningococco B al 13° mese**
- **Meningococco C, sempre dopo il compimento dell'anno di vita**
- **Somministrazione di MPR o MPRV in possibile associazione con meningococco C o meningococco B, in funzione dei diversi calendari regionali.**

# La malattia meningococcica invasiva

- Stima di circa **500.000 casi ogni anno**
- **Il 10% dei pazienti non sopravvive entro 24-48 ore dalla comparsa dei sintomi**
- **Il 10-20% circa dei pazienti che sopravvivono presenta sequele permanenti:** ritardo mentale, sordità, epilessia ed altri disturbi neurologici.
- **Il picco di incidenza nei bambini < 2 anni e un secondo picco negli adolescenti (16-21 anni)**

# Agenti infettivi neurotropi più comunemente responsabili di meningite

- **BATTERI:**
  - Neisseria meningitidis
  - Streptococcus pneumoniae
  - Haemophilis influenzae
  - Enterococchi
  - Stafilococchi
  - Enterobatteri gram –
  - Micobatteri
  - Rickettsie
  - Leptospire
  - Brucelle
  - Listeria monocytogenes
- **VIRUS:**
  - Virus della parotite
  - Enterovirus
  - Arbovirus
  - Adenovirus
  - Herpesvirus
- **MICETI e Protozoi**

# Pneumococco

- Streptococcus pneumoniae è responsabile di diversi quadri clinici:
- - infezioni invasive (MIP)
- - polmoniti e altre infezioni delle basse vie respiratorie
- - infezioni delle vie aeree superiori (otite media, sinusite, ecc.)
- In epoca prevaccinale: 4-12% infezioni batteriemiche in p. ospedalizzati.
- Dopo introduzione del vaccino: 26% riduzione incidenza MIP

Myint TT, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. Adv Ther 2013 Feb;30(2):127-51.

# Vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente

- **Composizione qualitativa e quantitativa:**

una dose da 0,5 ml di vaccino contiene 25 microgrammi dei seguenti 23 sierotipi polisaccaridici pneumococcici: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 1, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

- **Indicazioni terapeutiche:**

per l'immunizzazione attiva contro le malattie sostenute dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino  
nei soggetti di età pari o superiore ai 2 anni

- **Posologia e modo di somministrazione:**

1 dose per via im o sc

- **Immunogenicità:**

**anticorpi** presenti dalla 3<sup>a</sup> sett. successiva alla vaccinazione, ma possono **diminuire dopo 3-5 anni** dalla vaccinazione (più rapidamente in bb e anziani)

## **IMPATTO DEL PCV13 SULLE IPD DA SIEROTIPO 19A NEI BAMBINI NEI PAESI CON ALTO UPTAKE**

Paese	Età	Riduzione	Evoluzione	Periodo
Norvegia <sup>1</sup>	<5 anni	↓100%	Da 7 a 0 casi	2010 vs 2012
Danimarca <sup>2</sup>	<2 anni	↓100%	Da 3,8 a 0 (incidenza)	2008-10 vs 2011-13
Spagna <sup>3</sup> (Madrid)	<15 anni	↓95%	Da 3,8 a 0,2 (incidenza)	2007-10 vs 2012-13
Israele <sup>4</sup>	<5 anni	↓68%	Da 5,0 a 1,6 (incidenza)	2010-11 vs 2012-13
USA <sup>5</sup>	<5 anni	↓88%	Da 324 a 38 casi	2007-09 vs 2011-13
Francia <sup>6</sup>	<2 anni	↓83%	Da 7,5 a 1,3 (incidenza)	2008-09 vs 2012

1. Steens et al. Vaccine 2013;31:6232-8

2. Harboe ZB. Clin Infect Dis. 2014 Oct 15;59(8):1066-73

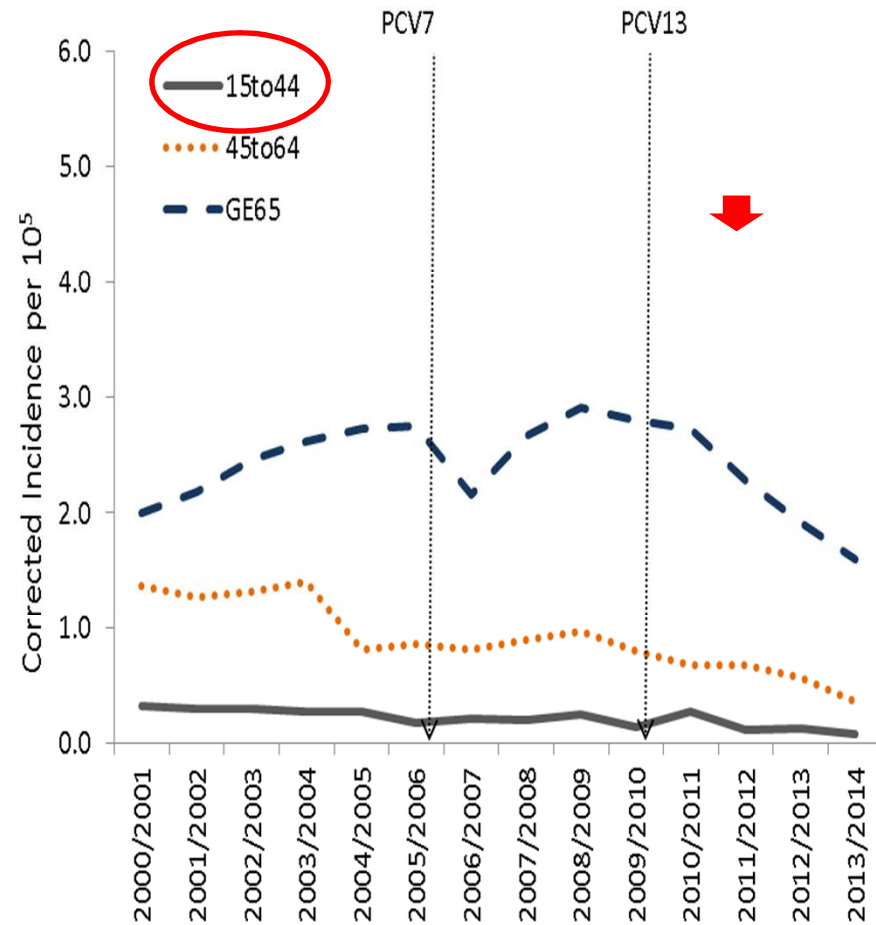
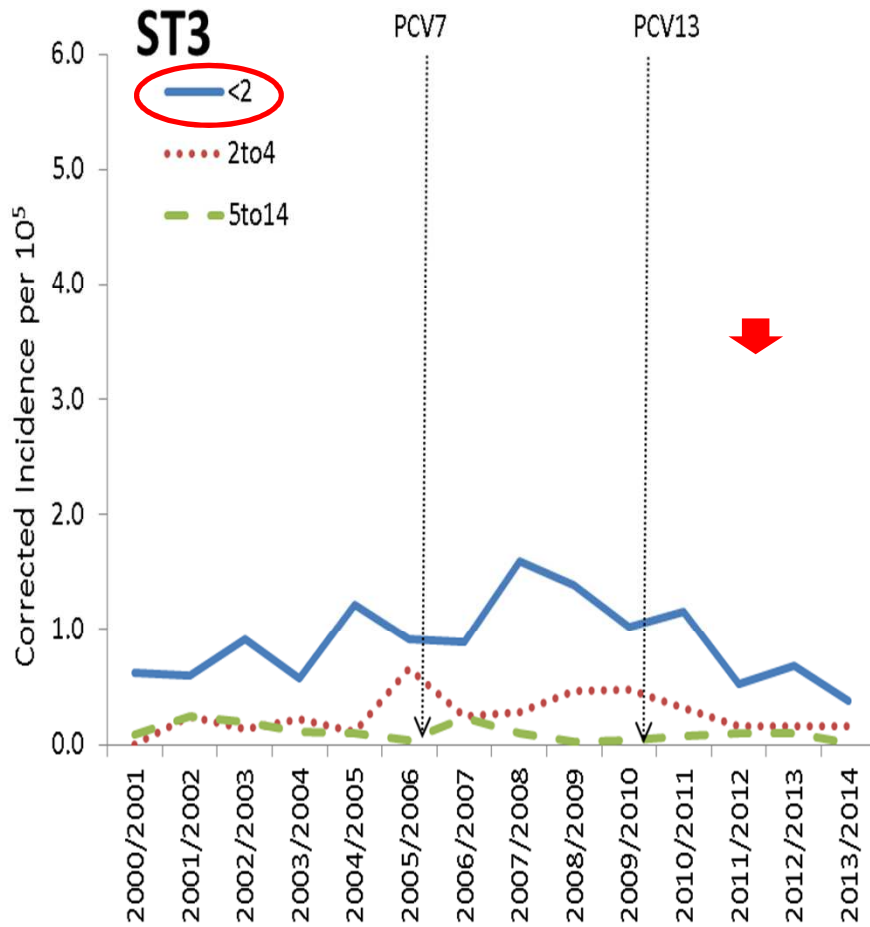
3. Picazo J et al. ISPPD 2014

4. Ben-Shimol et al. / Vaccine 32 (2014) 3452-3459

5. Moore M et al. Lancet Infect Dis. Feb 2015 doi:10.1016/S1473-3099(14)71081-3

6. Lepoutre A, et al. Vaccine. 2015 Jan 3;33(2):359-66

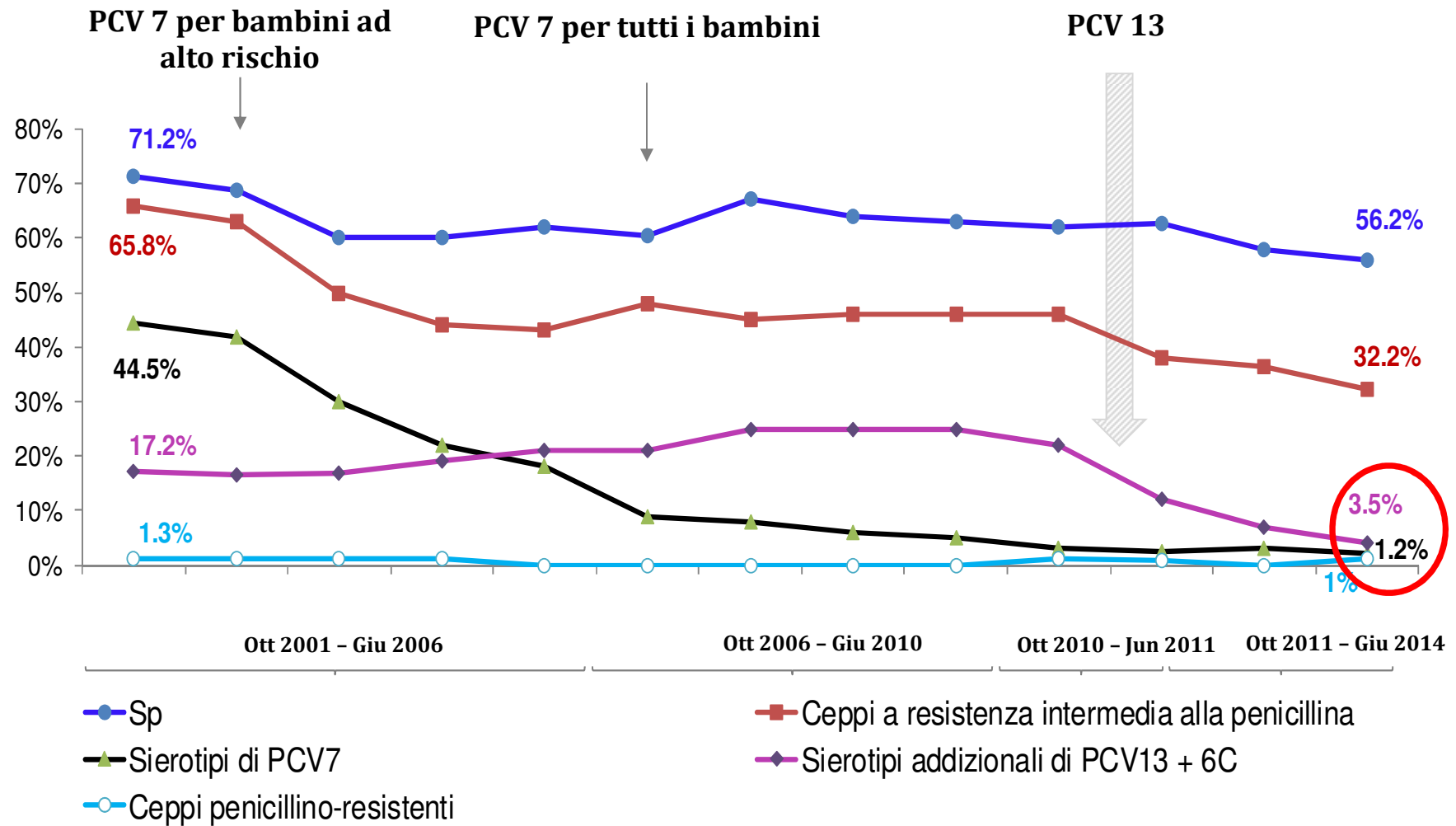
# UK: IPD DA SIEROTIPO 3, TUTTE LE ETÀ



Waight et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:535-543.

HPA report 2014

# Carriage pneumococcico 2001 - 2014 in Francia prima e dopo PCV13.





TAB 14. Casi di malattia invasiva da pneumococco per quadro clinico, età e anno (2011-2017)

	n.d. **	0		1 - 4		5 - 9		10 - 14		15 - 24		25 - 64		> 64		TOTALE		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
2011	Quadro clinico^																	
	Meningite	0	12	50%	17	29%	8	38%	0	0%	8	67%	105	44%	121	31%	271	36%
	Sepsi	1	12	50%	42	71%	13	62%	1	100%	4	33%	131	56%	275	69%	479	64%
	Altro***	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	<b>TOTALE 2011</b>	<b>1</b>	<b>24</b>		<b>59</b>		<b>21</b>		<b>1</b>		<b>12</b>		<b>236</b>		<b>396</b>		<b>750</b>	
2012	Meningite	0	12	48%	9	25%	6	29%	6	86%	3	38%	112	44%	115	25%	263	32%
	Sepsi	0	13	52%	26	72%	15	71%	1	14%	5	63%	139	55%	350	75%	549	67%
	Altro***	0	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	2	1%	0	0%	3	0%
	<b>TOTALE 2012</b>	<b>0</b>	<b>25</b>		<b>36</b>		<b>21</b>		<b>7</b>		<b>8</b>		<b>253</b>		<b>465</b>		<b>815</b>	
2013	Meningite	0	8	50%	20	50%	11	32%	7	70%	3	27%	141	41%	122	24%	312	32%
	Sepsi	0	8	50%	20	50%	23	68%	3	30%	8	73%	205	59%	394	76%	661	68%
	Altro***	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2	1%	2	0%	4	0%
	<b>TOTALE 2013</b>	<b>0</b>	<b>16</b>		<b>40</b>		<b>34</b>		<b>10</b>		<b>11</b>		<b>348</b>		<b>518</b>		<b>977</b>	
2014	Meningite	0	7	41%	10	31%	8	33%	4	50%	5	56%	146	43%	151	29%	331	35%
	Sepsi	1	10	59%	22	69%	16	67%	4	50%	4	44%	197	57%	369	71%	623	65%
	Altro***	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%	1	0%
	<b>TOTALE 2014</b>	<b>1</b>	<b>17</b>		<b>32</b>		<b>24</b>		<b>8</b>		<b>9</b>		<b>343</b>		<b>521</b>		<b>955</b>	
2015	Meningite	0	13	52%	6	16%	6	30%	6	50%	9	43%	169	41%	175	24%	384	31%
	Sepsi	0	12	48%	30	81%	14	70%	6	50%	11	52%	248	59%	541	75%	862	69%
	Altro***	0	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%	1	5%	0	0%	2	0%	4	0%
	<b>TOTALE 2015</b>	<b>0</b>	<b>25</b>		<b>37</b>		<b>20</b>		<b>12</b>		<b>21</b>		<b>417</b>		<b>718</b>		<b>1250</b>	
2016	Meningite	2	14	58%	14	30%	11	48%	9	56%	6	33%	204	43%	177	21%	437	30%
	Sepsi	0	10	42%	32	70%	12	52%	7	44%	12	67%	268	57%	681	79%	1022	70%
	Altro***	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0%	2	0%	3	0%
	<b>TOTALE 2016</b>	<b>2</b>	<b>24</b>		<b>46</b>		<b>23</b>		<b>16</b>		<b>18</b>		<b>473</b>		<b>860</b>		<b>1462</b>	
2017*	Meningite	0	4	80%	3	50%	1	33%	2	100%	3	75%	56	53%	59	34%	128	43%
	Sepsi	0	1	20%	3	50%	2	67%	0	0%	1	25%	49	47%	116	66%	172	57%
	Altro***	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	<b>TOTALE 2017</b>	<b>0</b>	<b>5</b>		<b>6</b>		<b>3</b>		<b>2</b>		<b>4</b>		<b>105</b>		<b>175</b>		<b>300</b>	

\*Dati parziali. \*\*n.d.: informazione relativa al quadro clinico non disponibile.

\*\*\* Descrizione dei casi classificati come "Altro": 3 polmoniti nel 2012; 3 polmoniti e un'artrite settica nel 2013; una peritonite nel 2014; due polmoniti, una pleurite e una peritonite nel 2015; tre polmoniti nel 2016. ^I quadri clinici misti caratterizzati da sepsi e meningite sono stati classificati come "meningite" e le polmoniti batteriemiche come