

VACCINARE

Oggi & Domani

Vol. VI - Fasc. 1 - Anno 2015

ISSN 2038-2995



VACCINARE

Oggi & Domani

Trimestrale
Volume VI - Fascicolo 1 - anno 2015

ISSN 2038-2995

Direttore Scientifico
Nicola Principi

Segretaria di Redazione
Susanna Esposito

Comitato di Redazione
Chiara Azzari, Paolo Bonanni,
Giampietro Chiamenti, Paolo Durando,
Antonio Ferro, Milena Lo Giudice,
Fabrizio Pregliasco, Rocco Russo,
Francesco Vitale

Comitato Scientifico
Marta Ciofi degli Atti, Daniela D'Alessandro,
Maurizio De Martino, Domenico De Mattia,
Gaetano Maria Fara, Roberto Ieraci,
Alessandro Maida, Gian Luigi Marseglia,
Alessandro Plebani, Alberto Tozzi

Direttore Responsabile
Maurizio Cuzzolin

Editore



CUZZOLIN Srl

Trav. M. Pietravalle, 4 - 80131 Napoli
Telefono +39 081 5451143
Fax +39 081 7707340
cuzzolineditore@cuzzolin.it
www.cuzzolineditore.com

Redazione
CUZZOLIN Srl

Trav. M. Pietravalle, 4 - 80131 Napoli
Telefono +39 081 5451143
Fax +39 081 7707340
cuzzolineditore@cuzzolin.it
www.cuzzolineditore.com

Registrazione n 29 del 12.04.2010
del Tribunale di Napoli

Stampa

Diaconia - S. Maria a Vico (CE)

Abbonamento annuo
€ 30,00

Indice

Pag. 3

IL CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA

Paolo Bonanni

Pag. 8

IL VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO A 13 COMPONENTI (PCV13) E LA PREVENZIONE DELLA POLMONITE DI COMUNITÀ NEL SOGGETTO DI ETÀ ≥ 65 ANNI

Nicola Principi, Susanna Esposito

Pag. 13

COME ERAVAMO E COME SIAMO: IL CAMBIAMENTO RADICALE NELLA STORIA DELL'UMANITÀ DOPO L'INTRODUZIONE DEI VACCINI

*Roberta Cupone, Alessia Nucci, Jessica Iacopelli, Ornella Varone,
Clementina Canessa, Francesca Lippi, Veronica Adorni, Martina Bianconi,
Massimo Resti, Chiara Azzari*

Pag. 19

RIDUZIONE DEI RICOVERI PER VARICELLA E SUE COMPLICANZE IN ETÀ PEDIATRICA A 5 ANNI DI DISTANZA DALL'INIZIO DELLA CAMPAGNA VACCINALE IN TOSCANA

*Martina Bianconi, Veronica Adorni, Clementina Canessa, Federica Ghiori,
Silvia Ricci, Alessia Nucci, Massimo Resti, Chiara Azzari*



IL CALENDARIO VACCINALE PER LA VITA

Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute – Università di Firenze

Le vaccinazioni sono state considerate per molti decenni una misura preventiva fondamentale per i soli bambini. Tale limitazione ha ragioni storiche: nel secolo scorso le malattie infettive per cui la vaccinazione ha rappresentato in molti casi la salvezza da morte o gravi complicanze colpivano soprattutto la popolazione pediatrica. Tuttavia, il rischio di tetano in alcune categorie professionali e nella popolazione adulta in genere, le conseguenze dell'influenza nella popolazione anziana e la crescente evidenza delle complicanze di alcune malattie tipicamente infantili (morbillo, rosolia, varicella, parotite) quando contratte in età adulta illustravano l'importanza della vaccinazione per qualunque età della vita. La Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI) si fece pertanto promotrice nel 2010 del primo Calendario Vaccinale per l'Età Adulta, seguito da una seconda edizione nel 2011. Tale iniziativa destò grande interesse anche da parte dei media, tanto da essere oggetto di almeno due estesi approfondimenti da parte del Corriere della Sera e di altri articoli in giornali nazionali. Simultaneamente, le società e federazioni pediatriche (Società Italiana di Pedia-

tria – SIP, e la Federazione Italiana Medici Pediatri – FIMP) si incontrano con la SIItI per dare luogo alla prima proposta condivisa di un Calendario Vaccinale per l'Infanzia e l'Adolescenza. La logica conseguenza di tutte queste iniziative era un'alleanza organica delle principali società e federazioni interessate alle vaccinazioni per proporre un vero e proprio Calendario per la Vita, la cui prima edizione vedeva la luce nel 2012 ad opera delle tre sigle già sopra citate, cui si aggiungeva la Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale (FIMMG). Questa iniziativa ha rappresentato un'importante novità nel panorama delle raccomandazioni sulla prevenzione delle malattie infettive in Italia, in quanto ha consentito di avviare un utile dibattito tra i massimi esperti di vaccinazioni del Paese. Essa si è posta di fronte alle istituzioni nazionali, regionali e locali con spirito di affiancamento costruttivo, volendo rappresentare uno stimolo ad una offerta vaccinale sempre più completa, a vantaggio della salute della nostra popolazione pediatrica, adolescente, adulta ed anziana; e ciò lasciando all'ambito decisionale centrale e regionale la valutazione su tempi, modalità, risorse e organizzazione

atti a dare concreta attuazione a quanto proposto. Le Società e le Federazioni rappresentate nel Calendario per la Vita svolgono quindi un'insostituibile azione di promozione di misure di profilassi immunitaria che hanno sempre dimostrato, tutte le volte che sono state applicate, di portare all'abbattimento, talora fino all'eliminazione, di casi di malattie, complicanze, sequele e morti. Tutto questo con un elevato profilo di efficienza nell'utilizzo delle limitate risorse economiche disponibili in campo sanitario. A due anni dalla prima edizione (2012) il Calendario per la Vita ha raggiunto molti dei suoi obiettivi: esso è diventato punto di riferimento riconosciuto da istituzioni nazionali e locali nel settore delle vaccinazioni, tanto da costituire la base esplicitamente citata di molte delibere di proposta di nuovi piani e calendari vaccinali Regionali; linea di indirizzo sulle *best practices* in ambito di offerta vaccinale; oggetto di convegni e corsi di aggiornamento sulle vaccinazioni per medici, infermieri, assistenti sanitarie e altri professioni coinvolte nella pratica vaccinale; esempio di collaborazione tra diverse Società scientifiche e professionali finalizzata al raggiungimento di un comune obiettivo di salute.



L'ultimo riconoscimento, in ordine temporale, è stato l'invito da parte del Ministro della Salute e del Presidente di AIFA a presentare il Calendario per la Vita 2014 nell'ambito del convegno *The State of Health of Vaccination in the EU*, organizzato il 3 novembre 2014 a Roma nell'ambito delle iniziative della sanità italiana nel semestre di Presidenza dell'Unione Europea. Questa proposta comune e condivisa del migliore Calendario Vaccinale sulla base delle più recenti evidenze scientifiche e di impatto può definirsi a pieno titolo un elemento per la definizione delle Buone Pratiche Cliniche a tutela della pratica quotidiana degli operatori dei centri vaccinali, dei pediatri e dei MMG. Infatti il dettato normativo della Legge 8 novembre 2012 n. 189 all'articolo 3, postula – a tutela di ogni professionista sanitario – un'efficace scriminante laddove prevede che “l'esercente la professione sanitaria che nello svolgimento della propria attività si attiene a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica non risponde penalmente per colpa lieve”. In buona sostanza, seguendo le indicazioni del Calendario, in caso di accertata responsabilità professionale, si risponderà esclusivamente per colpa grave.

Tale disposizione costituisce ulteriore stimolo per le Società Scientifiche che, nel produrre indicazioni ed indicare *good practices*, pongono in essere un'efficace azione di prevenzione di tutela giudiziaria per tutti i professionisti delle vaccinazioni. La dinamicità del settore delle vaccinazioni, la notevole mole di nuove conoscenze scientifiche e di esperienze sul campo,

insieme alle sempre crescenti disponibilità di vaccini diretti contro malattie di notevole importanza per la sanità pubblica rendono necessario un aggiornamento delle raccomandazioni, che è quanto abbiamo proposto nella versione 2014 del Calendario per la Vita. Peraltro, nelle more della redazione di questa versione aggiornata del Calendario, al fine di mantenere le indicazioni al passo con le novità via via intervenute rispetto alla versione del 2012, sono stati redatti alcuni documenti: indicazione della vaccinazione Pneumococcica negli adulti a rischio, abbassamento dell'età per la vaccinazione antinfluenzale, indicazioni della vaccinazione antimeningococco B. Per rendere ancora più evidente il nostro intendimento di rappresentare uno stimolo ad un'offerta vaccinale quanto più completa possibile sulla base delle evidenze di efficacia (negli studi clinici e sul campo) e di sicurezza, ma senza entrare nel complesso settore della priorità relativa delle diverse possibili strategie in un'ottica di risorse limitate, abbiamo volutamente evitato ogni riferimento dettagliato a studi farmacoeconomici. Nelle Tabelle I e II sono illustrate, rispettivamente, le indicazioni per tutte le vaccinazioni, e le principali novità intervenute nel Calendario 2014 rispetto alla prima versione del 2012 (1). In particolare, sono state modificate le indicazioni riguardanti la vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato 13-valente, che è utilizzabile in ogni fascia di età e viene raccomandato, oltre che in tutti i nuovi nati, anche nelle categorie a rischio di ogni età e nei soggetti al di sopra dei 50 anni,

con raccomandazione di coinvolgimento attivo di una o più coorti di anziani, ed eventuale sequenzialità PCV13-PPV23, con vaccino polisaccaridico puro ad almeno 8 settimane dal coniugato, possibilmente con intervallo più lungo. In secondo luogo, la raccomandazione per la vaccinazione anti-HPV è estesa anche ai dodicenni maschi (con due dosi) e ad almeno una coorte femminile supplementare. Là dove una coorte supplementare di adolescenti sia stata già immunizzata negli scorsi anni si raccomanda comunque l'offerta alle venticinquenni, in occasione della prima chiamata allo screening. Naturalmente viene raccomandata la vaccinazione contro il meningococco B con 4 dosi, di cui 3 nel primo anno di vita a partire dai due mesi, e richiamo dopo il compimento dell'anno. Entrano inoltre a fare parte del novero delle vaccinazioni raccomandate per offerta universale anche quella contro i rotavirus nei bambini di pochi mesi di vita, così come la vaccinazione di almeno una coorte di adulti anziani e dei soggetti a rischio contro l'Herpes zoster. Il Calendario per la Vita 2014 ribadisce inoltre alcune strategie in parte già delineate nella versione del 2012: vaccinazione anti-meningococco quadrivalente coniugato (ACYW-135) per tutti gli adolescenti, sia mai che già vaccinati nell'infanzia, e possibile utilizzo del quadrivalente come alternativa al solo meningococco C per la dose infantile; vaccinazione universale nel secondo anno di vita contro la varicella, con indicazione di uso per il vaccino quadrivalente MPRV o simultaneo utilizzo di MPR+V, con indicazione delle

Tabella I Calendario Vaccinale per la Vita: raccomandazioni per fascia di età e per specifiche condizioni di rischio, incluse indicazioni di possibili co-somministrazioni

Vaccino	Ogg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇨	1° anno	11°-13° anno	18-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTpa/IPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV				
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esposizione (0, 1, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione (invertebrati) (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV13		PCV13			PCV13	PCV13**			PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13		
MPRV							MPRV				MPRV				
MPR							MPR				MPR	MPR	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Varicella									V		MPR + V	MPR + V			
Meningococco C							Men C o MenACWY coniugato	Men C o MenACWY coniugato				MenACWY coniugato 1 dose			
Meningococco B		Men B	Men B		Men B		Men B	Men B							
HPV												HPV* 2-3 dosi (in funzione di età e sesso); fino a età massima in scheda tecnica			
Influenza							Influenza**				1 dose all'anno	1 dose all'anno			
Herpes Zoster													1 dose†		
Rotavirus		Rotavirus‡§													
Epatite A								EpAA¶			EpAA¶		2 dosi (0-6-12 mesi)		

Co-somministrare nella stessa seduta

 Somministrare in seduta separata

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

 Vaccini per categorie a rischio

combinato

- IPV = Vaccino antipolio inattivato
- Ep B = Vaccino contro il virus dell'epatite B
- Hib = Vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae tipo b
- DTPa = Vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare
- dTpa = Vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti
- dTpa-IPV = Vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti
- MPRV = Vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella
- MPR = Vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia
- V = Vaccino contro la varicella
- PCV13 = Vaccino pneumococcico coniugato tredici valente
- PPV23 = Vaccino pneumococcico polisaccaridico puro 23-valente
- MenC = Vaccino contro il meningococco C coniugato
- MenB = Vaccino contro il meningococco B
- HPV = Vaccino contro i papilloma virus
- Influenza = Vaccino trivalente contro l'influenza stagionale
- Rotavirus = Vaccino contro i rotavirus
- Ep A = Vaccino contro il virus dell'epatite A

**Note:**

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

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

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

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

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

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

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

^) Soggetti anamnesticamente negativi per varicella. Somministrazione di due dosi di vaccino a distanza di ≥ 1 mese l'una dall'altra.

^^) Bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita devono eseguire due dosi; qualora iniziassero nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola.

L'offerta di una dose di PCV13 è fortemente raccomandata a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7. Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio sono raccomandate due dosi.

§) Dose singola. La vaccinazione contro il meningococco C o con vaccino Men ACWY coniugato viene eseguita per coorte al 13°-15° mese di vita. Per la seconda coorte a 12-14 anni, si raccomanda che una dose di vaccino Men ACWY coniugato sia effettuata sia ai soggetti mai vaccinati in precedenza, sia ai bambini già immunizzati nell'infanzia con Men C o Men ACWY. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita.

°) Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente tra 9 e 14 anni; vaccino quadrivalente tra 9 e 13 anni), tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente) nelle età successive. Per accelerare la campagna di prevenzione, è raccomandata una strategia multi coorte nelle femmine, estensione a una coorte di adolescenti maschi, e comunque il co-pagamento (*social-price*) per le categorie senza offerta gratuita.

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

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

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

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

Tabella II Calendario Vaccinale per la Vita: principali novità dell'edizione 2014 rispetto alla prima versione del 2012

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇨	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa**	dTpaIPV	1 dose dTpa*** ogni 10 anni		
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV				
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B*			Ep B						3 Dosi: 1° Esp. (0, 1, 6 mesi) 4 Dosi: Post Esp. (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Post Esp. imminente (0, 1, 2, 12)		
Hib		Hib		Hib			Hib								
Pneumococco		PCV13		PCV13			PCV13	PCV13**				PCV13/PPV23 (vedi note)		PCV13	
MPRV							MPRV				MPRV				
MPR							MPR				MPR	MPR	MPR		
Varicella								V			MPR + V	MPR + V	2 dosi MPR**** + V (0-4/8 settimane)		
Meningococco C							Men C MenACWY coniugato	Men C MenACWY coniugato				MenACWY coniugato 1dose			
Meningococco B		Men B	Men B		Men B		Men B	Men B							
HPV												HPV: 2-3 dosi (in funzione di età e sesso); fino a età massima in scheda tecnica			
Influenza							Influenza**					1 dose all'anno	1 dose all'anno		
Herpes Zoster															1 dose
Rotavirus			Rotavirus#												
Epatite A								EpAA#				EpAA#		2 dosi (0-5-12 mesi)	

Raccomandazioni presenti nella precedente versione
 Le novità

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

possibili co-somministrazioni con altri vaccini; rinnovato sostegno per la vaccinazione dTpaIPV nell'adolescenza. Per chi voglia approfondire tutte le indicazioni per singolo vaccino, il Calendario per la Vita 2014 è scaricabile dal sito: <http://www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/calendariovaccinale/2014/calendario2014.pdf>

In conclusione, è ferma convinzione della SitI e delle altre Società che hanno partecipato alla stesura del Calendario per la Vita che le vaccinazioni tutte, per il loro profilo di efficacia, sicurezza e impatto sul carico di malattie prevenute, debbano essere particolar-

mente privilegiate in un momento di risorse sanitarie decrescenti. Solo l'investimento in prevenzione (vaccinale e non solo) garantisce in prospettiva la sostenibilità di un patrimonio inestimabile per il nostro Paese: il Servizio Sanitario Nazionale. Il nostro augurio, in questa prospettiva, è che non sia lontano il giorno in cui una lungimirante visione delle autorità sanitarie, sia in termini di incremento del livello di salute della popolazione, ma anche di adeguato utilizzo delle risorse possa far assumere il Calendario per la Vita quale Calendario Nazionale condiviso delle vaccinazioni offerte attivamente e

gratuitamente in tutte le Regioni italiane.

Bibliografia

1. Bonanni P, Azzari C., Castiglia P., Chiamenti G., Conforti G., Conversano M., Corsello G., Ferrera G., Ferro A., Icardi G., Macrì P., Maio T., Ricciardi W., Russo R., Scotti S., Signorelli C., Sudano L., Ugazio A.G., Villani A., Vitali Rosati G.: *Il Calendario Vaccinale per la Vita 2014 predisposto dalle Società Scientifiche Italiane*. Epidemiologia e Prevenzione 2014; 38 (6): 133-148.



IL VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO A 13 COMPONENTI (PCV13) E LA PREVENZIONE DELLA POLMONITE DI COMUNITÀ NEL SOGGETTO DI ETÀ ≥ 65 ANNI

Nicola Principi, Susanna Esposito

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione

La polmonite di comunità (CAP) è una delle principali cause di ospedalizzazione e morte dei soggetti in età avanzata. L'incidenza di questa malattia, relativamente bassa fino ai 50 anni, tende progressivamente a salire oltre questa età, per raggiungere il suo picco al di là dei 65 anni. Secondo i dati dell'ISTAT, in Italia, pur con variazioni da anno ad anno, la CAP rimane costantemente tra le prime cause di ricorso al ricovero ospedaliero degli anziani e la ragione principale del decesso, ogni anno, di oltre 6000 soggetti di età ≥ 65 anni (1). Una percentuale molto significativa di questi casi, fino al 60%, è dovuta a *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) e questo spiega perché da parecchio tempo le autorità sanitarie di molti paesi hanno suggerito di proteggere gli anziani dal rischio di contrarre infezioni da *Sp* somministrando loro i vaccini pneumococcici che, progressivamente, sono stati resi disponibili. Fino alla fine del secolo scorso, però, tutti i vaccini pneumococcici nel tempo commercializzati, pur diversi tra loro per numero di sierotipi contenuti, erano formulati allo stesso modo, utilizzando, cioè, esclusivamente il polisaccaride

capsulare del tipo batterico di cui si era deciso l'utilizzo. Sul piano immunologico e, quindi, sul piano della protezione indotta, era questo un indiscutibile limite perché i polisaccaridi capsulari sono antigeni T indipendenti e, quindi, in grado di evocare una risposta meno efficace di quella che si può ottenere con antigeni T dipendenti sia sul piano della produzione di anticorpi, sia su quello della determinazione di una significativa memoria immunologica. La protezione immediata e quella a distanza offerta dai vaccini polisaccaridici potevano, quindi, essere discusse a priori e i dubbi teorici sulla effettiva validità di questi preparati sono stati largamente confermati con i numerosi studi clinici controllati specificatamente pianificati per valutarne l'efficacia sul campo. Se, infatti, questi vaccini, incluso quello contenente il più alto numero di sierotipi (il polisaccaridico 23-valente, PPV23), potevano essere considerati protettivi nei confronti delle infezioni pneumococciche invasive (IPD), la loro validità nel campo della prevenzione della CAP non batteriémica, quella più frequente, non poteva certo considerarsi adeguata alle necessità. Se a questo si aggiungono i dubbi sulla durata della eventuale protezione

indotta e sulla tollerabilità dei vaccini polisaccaridici, si comprende come la disponibilità dei vaccini coniugati, il cui uso era stato inizialmente previsto solo per il bambino, sia stata rapidamente considerata in modo positivo anche per la protezione dell'anziano. I vaccini coniugati, contenenti polisaccaridi capsulari coniugati con una proteina di trasporto e, quindi, antigeni T dipendenti, assicurano, infatti, una diversa e più consistente risposta immune con riflessi immediati sul livello degli anticorpi prodotti e a distanza con l'induzione di una consistente memoria immunologica.

L'uso dei vaccini coniugati nel bambino e l'effetto indiretto sulla prevenzione della CAP nella popolazione non vaccinata

Prima che i preparati coniugati fossero considerati per l'uso nella popolazione adulta ed anziana, la possibilità che questi prodotti potessero incidere in modo significativo sulla frequenza di comparsa della CAP da *Sp* in questi soggetti era apparsa bene evidente dall'analisi dei dati relativi all'impatto del primo vaccino pneumococcico coniugato, quello a 7 componenti

(PCV7) sulla patologia da *Sp* in tutta la popolazione, fosse essa rappresentata dai bambini vaccinati o dagli adulti ed anziani non vaccinati. Grijalva e coll. hanno chiaramente documentato che, nel 2004, già dopo soli 3 anni dall'introduzione di PCV7, l'ospedalizzazione per CAP e per CAP da *Sp* negli USA si era drammaticamente ridotta non solo nel bambino vaccinato ma anche in tutti i soggetti non vaccinati, inclusi quelli di età > 65 anni per i quali il decremento era stato del 15% per le CAP in genere e del 20% per quelle di dimostrata origine pneumococcica (2). Controlli successivi hanno pienamente confermato l'allargamento ai non vaccinati dell'azione di prevenzione delle infezioni pneumococciche attesa nel bambino vaccinato, rendendo parallelamente ragione del perché anche chi non riceveva il vaccino poteva avere benefici. Il confronto tra i dati di ospedalizzazione per CAP negli USA tra il 1997-1999 e il 2007-2009 ha, infatti, dimostrato che il numero di soggetti ospedalizzati per 100.000 individui della stessa età era sceso di 551,1 casi tra i bambini < 2 anni, quelli vaccinati. Parallelamente, si era ridotto di 85,3, 359,8 e 1300,8 casi tra i soggetti di 65-74, 75-84 e > 84 anni, rispettivamente, con enormi vantaggi sul piano medico, sociale ed economico (3). Inoltre, l'analisi dell'impatto della somministrazione di PCV7 sullo stato di portatore ha rivelato che nel bambino vaccinato il vaccino era non solo in grado di prevenire parte rilevante della patologia pneumococcica ma induceva una significativa modificazione del tipo di pneumococchi portati in faringe attra-

verso la riduzione fino alla scomparsa dei sierotipi inclusi nel vaccino. Ciò riduceva il rischio di malattia da questi sierotipi nei bambini vaccinati ma, allo stesso tempo, diminuendo la possibilità che questi soggetti potessero diffondere gli stessi sierotipi nella popolazione generale, limitava in modo molto rilevante la possibilità che i non vaccinati fossero a loro volta colonizzati e potessero sviluppare malattia. Era chiaro, quindi, che l'amplissima immunità di gregge indotta dal vaccino somministrato ai piccoli si estrinsecava sulla base delle modificazioni indotte dello stato di portatore faringeo. L'effetto indiretto di PCV7 è stato evidenziato per tutte le patologie pneumococciche invasive ma ha riguardato anche le forme mucosali, inclusa la CAP non batteriemia, così che ogni soggetto, indipendentemente dall'età, ha tratto vantaggio dalla vaccinazione del bambino ed il peso di ogni forma di CAP da *Sp* ha potuto essere contenuto. I dati raccolti dopo la sostituzione di PCV7 con il più completo PCV13 confermano questo effetto di immunità di gregge e i vantaggi anche per l'adulto e l'anziano della vaccinazione del bambino. Naturalmente, l'introduzione dei 6 sierotipi in precedenza non presenti in PCV7 ha consentito di ampliare ulteriormente i vantaggi indiretti della vaccinazione pediatrica. Uno studio recentissimo condotto nel Regno Unito ha dimostrato che l'uso di PCV13 nel bambino aveva indotto una ulteriore caduta dell'incidenza di CAP in tutta la popolazione adulta, inclusa quella anziana (4). In particolare, si è dimostrato che la diminuzione dell'inci-

denza di ogni forma di CAP e delle CAP dovute a *Sp* negli adulti non vaccinati si era ulteriormente accresciuta rispetto ai periodi precedenti nei quali era utilizzato PCV7 e che l'incremento era dovuto all'estensione della prevenzione alle forme dovute ai 6 sierotipi aggiunti la cui frequenza di identificazione come causa di CAP si era drasticamente ridotta.

La somministrazione di PCV13 per la prevenzione della CAP del soggetto di età < 65 anni

Malgrado i vantaggi indiretti della somministrazione di PCV13 nel bambino, il peso delle IPD e della CAP non batteriemia nella popolazione adulta ed anziana è rimasto, comunque, elevato e considerato non tollerabile sia sul piano sanitario, sia su quello sociale ed economico. Il tentativo di ridurlo ulteriormente si è essenzialmente basato sulla logica di utilizzare PCV13, sfruttando in tutte le età della vita le eccellenti capacità preventive già dimostrate nel bambino. Prima di prevederne l'impiego in soggetti adulti ed anziani PCV13 è stato, tuttavia, largamente valutato in studi clinici controllati che ne hanno misurato immunogenicità, sicurezza e tollerabilità rispetto a PPV23 anche in questi soggetti in modo da potere giustificare l'allargamento, al di fuori dell'età pediatrica, della licenza di somministrazione. Sicurezza e tollerabilità sono state valutate in circa 6.000 soggetti di età ≥ 50 anni e i dati raccolti hanno confermato sia che l'incidenza assoluta degli eventi avversi attribuibili al vaccino era assolutamente modesta



(0,2%-1,7% nel primo mese e 1,2%-5,8% nel primo semestre dopo la somministrazione), sia che questi erano essenzialmente rappresentati da reazioni locali in sede di iniezione, sia, infine, che PCV13 era egualmente o ancora più sicuro e meglio tollerato di PPV23. Anche la valutazione della risposta immune ha dato risultati molto confortanti, dimostrando che PCV13 era in grado di evocare una produzione anticorpale quantitativamente e qualitativamente sovrapponibile e, per molti sierotipi, assai migliore di quella ottenibile con PPV23 sia nei soggetti di 60-64 anni, sia in quelli di età superiore. Sulla base di questi risultati PCV13 è stato approvato nel tardo 2011 negli USA e poco dopo in Europa per l'impiego nei soggetti ≥ 50 anni per la prevenzione delle IPD e della CAP.

La decisione relativa al possibile impiego di PCV13 negli anziani di età ≥ 65 anni è stata inizialmente procrastinata alla disponibilità della dimostrazione della efficacia del vaccino nella prevenzione della CAP non batteriémica in questi soggetti. Questa limitazione è venuta più tardi a cadere quando sono stati resi noti i dati di uno studio condotto in Olanda che ha valutato l'impatto di PCV13 su circa 85.000 individui di quella età e ha dimostrato l'elevata efficacia della vaccinazione nella prevenzione della CAP. Ciò ha consentito di poter raccomandare PCV13 anche nell'anziano con il risultato che oggi, negli USA, per la prevenzione delle IPD e della CAP non batteriémica nei soggetti di età ≥ 65 viene raccomandato il seguente comportamento (5):

a) persone in precedenza mai vac-

inate con un vaccino pneumococcico o delle quali non sia nota la storia vaccinale -> somministrare una dose di PCV13 seguita, 6-12 mesi dopo, da una dose di PPV23. Se questo intervallo non può essere rispettato ricordare che i due vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente e l'intervallo minimo tra le 2 dosi non deve essere inferiore a 8 settimane;

b) persone che sono state in precedenza vaccinate con PPV23 -> questi soggetti devono essere vaccinati con una dose di PCV13 a distanza di ≥ 1 anno dall'ultima dose di PPV23. Se si considera necessaria una ulteriore somministrazione di PPV23, questa deve essere prescritta 6-12 mesi dopo PCV13.

Lo studio che ha consentito di raccomandare PCV13 per la prevenzione di IPD e CAP non batteriémica nell'anziano

Come sopra ricordato la licenza all'utilizzo di PCV13 nei soggetti ≥ 65 anni è stata accordata solo dopo che sono stati resi disponibili i dati di uno studio specificamente progettato per la verifica dell'impatto di PCV13 sulle CAP e sulle IPD nell'anziano (6).

È questo uno studio molto ampio e molto articolato definito studio CAPITA (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) il cui obiettivo principale era quello di verificare l'efficacia di PCV13 nella prevenzione del primo episodio di CAP dovuta ad uno dei sierotipi di *Sp* contenuti nel vaccino ma che è stato articolato in modo tale da avere infor-

mazioni anche su altri aspetti del possibile impatto di PCV13 sulla patologia pneumococcica dell'anziano. Obiettivi secondari erano, infatti, la valutazione dell'efficacia di PCV13 nella prevenzione di: a) il primo episodio di CAP non batteriémica e non invasiva dovuta ad un sierotipo incluso in PCV13; 2) tutti gli episodi di CAP dovuti a sierotipi presenti in PCV13; 3) il primo episodio di CAP pneumococcica indipendentemente dal sierotipo; 4) il primo episodio di CAP non batteriémica e non invasiva indipendentemente dal sierotipo; 5) il primo episodio di IPD indipendentemente dal sierotipo; 6) il primo episodio di CAP inclusi quelli non da *Sp*; 7) il decesso. Nello studio sono entrati 84.496 soggetti che sono stati arruolati tra il Settembre 2008 e il Gennaio 2010 in 101 differenti sedi in Olanda. Tutti avevano 65 o più anni, non avevano mai ricevuto alcuna dose di un qualsiasi vaccino pneumococcico ed erano esenti da patologie note che comportassero una riduzione delle proprie difese immunitarie. Tra gli arruolati, 42.240 sono stati vaccinati con PCV13 e 42.256 hanno ricevuto un placebo. Di questi il 12,4% dei vaccinati e il 12,6% dei controlli sono usciti dallo studio perché deceduti o persi al follow-up. Sui casi rimasti la sorveglianza è stata condotta da Settembre 2008 ad Agosto 2013 e sospesa quando è stato identificato un numero stabilito di primi episodi di CAP sostenuta da sierotipi inclusi in PCV13. I casi di CAP sono stati tutti confermati da una radiografia del torace e la loro origine pneumococcica determinata dalla evidenza nelle urine di antigeni capsulari del

batterio e/o dalla positività della coltura per *Sp* sul sangue o su qualsiasi altro liquido, fluido o tessuto corporeo normalmente sterile. Inoltre, la sorveglianza ha ri-

guardato anche la comparsa di eventi avversi potenzialmente ascrivibili alla somministrazione del vaccino. L'analisi dei dati raccolti ha rivelato che molti degli

obiettivi dello studio erano stati raggiunti (Tabella I). PCV13 si è rivelato efficace nella prevenzione del primo episodio di CAP da sierotipi inclusi nel vaccino. Tale

Tabella I Efficacia di PCV13 nella prevenzione di CAP e di IPD nel soggetto ≥ 65 anni. Analisi secondo il protocollo

OBIETTIVO	EPISODI	PCV13 (N=42.240)	PLACEBO (N=42.256)	EFFICACIA (%)	P
Primo episodio					
Infezione da sierotipo incluso in PCV13					
CAP	139	49	90	45,6 (21,8-62,5)	< 0,001
CAP non batteriemicica, non invasiva	93	33	60	45,0 (14,2-65,3)	0,007
IPD	35	7	28	75,0 (41,4-90,8)	< 0,001
Infezione da qualsiasi sierotipo					
CAP	244	100	144	30,6 (9,8-46,7)	0,008
CAP non batteriemicica, non invasiva	153	66	87	24,1 (-5,7-45,8)	0,11
IPD	83	27	56	51,8 (22,4-70,7)	0,004
Tutti gli episodi di CAP	145	53	92	42,4 (18,4-59,7)	0,004
Morte					
Da CAP o IPD da sierotipo inclusi in PCV13	4	2	2	0 (-1279,6-92,8)	> 0,999
Da CAP o IPD da ogni sierotipo	13	6	7	14,3 (-197,9-76,2)	> 0,999

evento si è, infatti, verificati in 49 dei soggetti che avevano ricevuto PCV13 e in 90 tra i controlli, con una dimostrata efficacia del vaccino del 45,6% (intervalli di confidenza [IC] al 95%, 21,8-62,5; $p < 0,001$). Inoltre, un episodio di CAP non batteriemicica dovuta a sierotipi inclusi in PCV13 è stato dimostrato in 33 casi trattati e in 60 controlli, anche in questo caso con una differenza significativa a

favore del vaccino (efficacia 45,0%; IC 95%, 14,2-65,3; $p = 0,007$). Infine, una IPD è stata documentata in 7 vaccinati e in 28 controlli con una efficacia preventiva di PCV13 del 75,0% (IC 95%, 41,4-90,8; $p < 0,001$). In tutti i casi l'effetto positivo della vaccinazione ha cominciato a manifestarsi subito dopo la somministrazione del vaccino ed è rimasto inalterato, senza apparente riduzione, per

tutti i 4 anni dello studio, suggerendo un effetto a lungo termine di PCV13, probabilmente come espressione della sua capacità di indurre una consistente memoria immunologica. Come atteso, stante il suo specifico effetto sui sierotipi di *Sp* in esso contenuti, il vaccino ha avuto solo modesto e non significativo effetto nella riduzione di tutti i casi di CAP. Inoltre, non differente tra trattati e con-



trolli è stato l'impatto sulla mortalità, probabilmente per la bassa numerosità di casi mortali evidenziati durante lo studio. Infine, nessun grave problema di sicurezza e tollerabilità legato alla somministrazione del vaccino è stato documentato, a riprova di quanto già dimostrato per PCV13 nei precedenti studi sull'adulto.

Conclusione

La prevenzione della patologia invasiva e della CAP non batteriemicca da *Sp* rappresenta un punto fondamentale dell'assistenza all'anziano visto il peso di questo batterio nella determinazione di situazioni cliniche gravi che frequentemente richiedono ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva e trattamenti prolungati, oltre a poter causare, in un numero non trascurabile di casi, la morte del paziente. La disponibilità di PCV13, che copre molti dei sierotipi di pneumococco dotati di particolare invasività e pericolosità

clinica, offre notevoli vantaggi a questo proposito. Somministrato ai bambini riduce il rischio che tutti coloro che non sono vaccinati possano essere colonizzati e, quindi, ammalare. Utilizzato direttamente nelle persone anziane offre ulteriori vantaggi che lo studio CAPITA ha ben dimostrato. È augurabile che le autorità sanitarie tengano conto di quanto questo studio ha dimostrato ed inseriscano, se non l'hanno già fatto, PCV13 tra le misure preventive fortemente raccomandate in campo geriatrico.

Bibliografia

1. ISTAT. Decessi e Cause di morte in Italia. <http://www.istat.it/it/archivio/4216>
2. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbo-gast P.G., Martin S.W., Edwards K.M., Griffin M.R.: *Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis*. Lancet 2007; 369: 1179-1186.
3. Griffin M.R., Zhu Y., Moore M.R., Whitney C.G., Grijalva C.G.: *U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination*. N Engl J Med 2013; 369: 155-163.
4. Rodrigo C., Bewick T., Sheppard C., Greenwood S., Mckeever T.M., Trotter C.L., et al. *Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia*. Eur Respir J 2015; Epub Mar 18.
5. Tomczyk S., Bennett N.M., Stoecker C., Gierke R., Moore M.R., Whitney C.G., et al. *Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63: 822-825.
6. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M., Webber C., Patterson S., Gault S., et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. N Engl J Med 2015; 372: 1114-1125.



COME ERAVAMO E COME SIAMO: IL CAMBIAMENTO RADICALE NELLA STORIA DELL'UMANITÀ DOPO L'INTRODUZIONE DEI VACCINI

Roberta Cupone, Alessia Nucci, Jessica Iacopelli, Ornella Varone, Clementina Canessa, Francesca Lippi, Veronica Adorni, Martina Bianconi, Massimo Resti, Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria Internistica, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer
Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

Introduzione

L'utilizzo delle vaccinazioni contro le principali patologie infettive dell'infanzia ha rappresentato uno dei traguardi più importanti della medicina, raggiunto nel corso del XX secolo. Globalmente, decine di milioni di bambini sono stati salvati grazie all'ingente dispendio di fondi e risorse umane e alla continua ricerca di mezzi di prevenzione che fossero allo stesso tempo a basso costo e sicuri.

Il primo grande successo in ambito di campagne vaccinali risale al 1967, anno in cui la *World Health Organization* – WHO – annuncia l'inizio di una campagna globale volta all'eradicazione del vaiolo, nel XVIII secolo responsabile di circa 400.000 decessi in tutta Europa, conclusasi con l'eradicazione della malattia dieci anni dopo (1, 2).

Ancora agli inizi del Novecento la mortalità infantile in Italia per malattie infettive, in linea con i dati europei, era elevatissima, associata a basso peso, infezioni e mancanza di assistenza qualificata al parto e favorita da malnutrizione, dalle scadenti condizioni igienico-sanitarie, dagli alloggi inadeguati e dal problema del sovraffollamento. In particolare, nel 1895 la mortalità

sotto i 5 anni in Italia era pari a 326 per mille nati vivi, si dimezzava nel periodo tra le due guerre mentre scende sotto il 50‰ negli anni Sessanta fino a raggiungere ai giorni nostri il 4‰.

Numerosi interventi sanitari o di miglioramento della situazione igienica della popolazione sono stati necessari per portare la situazione odierna.

È stato suggerito, da osservatori superficiali, che la riduzione della mortalità infantile era già evidente prima che le vaccinazioni venissero introdotte e che la potabilizzazione delle acque da sola, insieme al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie avrebbe potuto portare agli stessi benefici che abbiamo ottenuto oggi anche senza l'aiuto delle vaccinazioni.

Questo è concettualmente molto sbagliato. Sappiamo bene infatti che se esistono delle malattie come il colera o il tifo che si trasmettono tramite il circuito feco-orale, ce ne sono moltissime (ci basti ricordare la pertosse, il morbillo, l'influenza) che vengono invece trasmesse tramite le goccioline di Pflugge.

Ebbene, è evidente a tutti che se la potabilizzazione delle acque e il miglioramento delle condizioni igienico sanitarie possono avere

un ruolo importante nella riduzione delle patologie trasmesse tramite il circuito feco-orale, nessun effetto hanno, invece, in tutte le patologie che si trasmettono per via aerea. Il miglioramento igienico-sanitario degli ultimi decenni non ha e non può avere nessun ruolo contro la diffusione di malattie quali il morbillo o l'influenza; ed è esperienza di tutti i giorni la contagiosità delle malattie che si trasmettono per via aerea, dimostrata ad esempio dalla decimazione delle classi delle scuole durante l'influenza.

Solo con progetti di prevenzione, rappresentati dalle vaccinazioni, è stato possibile ottenere una riduzione di tutte le malattie, sia quelle che si trasmettono tramite il circuito feco-orale che quelle trasmesse per via aerea.

Alla riduzione della mortalità nel tempo si va progressivamente accompagnando un'evoluzione del quadro di mortalità che vede la progressiva riduzione delle malattie infettive e l'emergere in termini relativi del peso delle altre cause di morte (3).

Appare chiaro, dunque, il beneficio apportato dall'introduzione delle vaccinazioni di massa, dimostratesi in grado di azzerare la casistica di malattie altamente



trasmissibili come il morbillo o la pertosse a partire dagli anni '60. Ancora oggi, però, la mancata eradicazione di patologie infettive curabili e prevenibili con vaccino nelle zone più povere del Mondo miete quasi otto milioni di bambini sotto i cinque anni di età.

Epidemiologia delle più comuni patologie infettive prevenibili con vaccino

Diverse sono le patologie infettive per le quali si è assistito a una crescente riduzione dei casi di malattia correlata alla diffusione

su larga scala delle vaccinazioni (Tabella I) (4). Uno degli esempi più calzanti è rappresentato dal morbillo (Figura. 1). La peculiarità di tale patologia sta nella possibilità di dar luogo oltre che a manifestazioni cliniche in acuto, a complicanze talvolta di notevole

Tabella I Mortalità e morbilità per malattie prevenibili con vaccinazione in epoca pre- e post-vaccinale in USA; modificata da Rousch SW et al. (4)

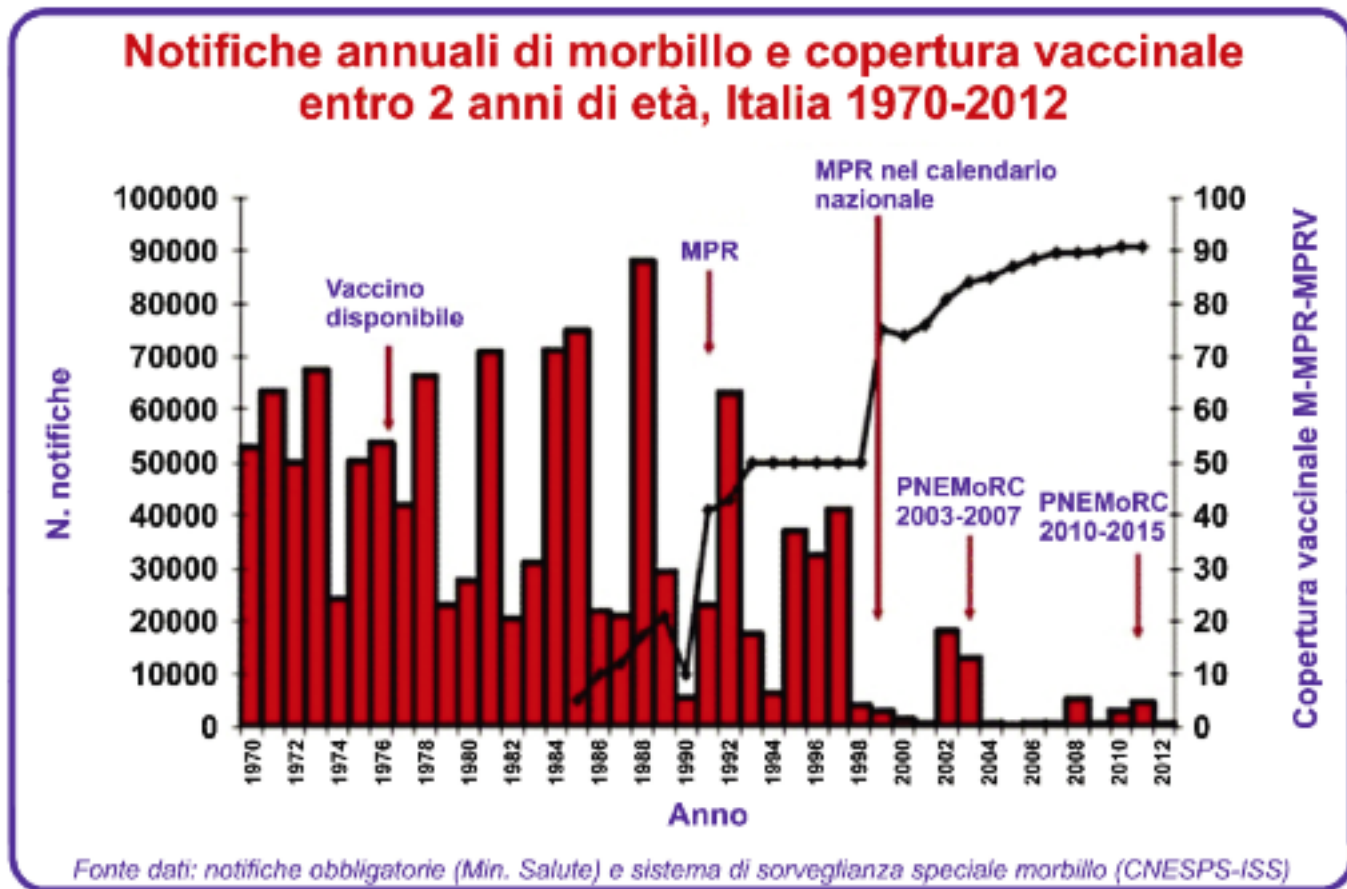
Malattia	PRE-VACCINO		POST-VACCINO	
	Casi	Morti	Casi	Morti
Difterite	30508	3065	0	0
Morbillo	763094	552	55	0
Parotite	212932	50	6584	0
Pertosse	265269	7518	15632	27
Polio acuta	42033	2720	0	0
Polio paralitica	21269	3145	0	0
Rosolia	488796	24	11	0
Rosolia congenita	20132	2160	1	0
Vaiolo	110672	2510	0	0
Tetano	601	511	41	4
Epatite A	254518	298	3579	18
Epatite B	74361	267	4713	47
Hib (infezione invasiva)	23154	1076	29	3
Pneumococco (infezione invasiva)	64400	7311	41550	4850
Varicella	5358595	138	48445	19

entità fino a casi che possono risultare fatali. In un caso ogni 1000 bambini colpiti, infatti, il morbillo può portare ad encefaliti con esiti permanenti, più frequenti sotto i 5 anni di età (5). Nel 1980, prima della diffusione su larga scala della vaccinazione anti-morbillo, questa patologia era in grado di provocare globalmente circa 2,6 milioni di morti ogni anno. A partire dal 2000 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) tramite la

Measles & Rubella Initiative (M&R Initiative) ha effettuato la vaccinazione di massa a circa un miliardo di bambini nel Mondo, ottenendo un decremento dei casi fatali del 71%. Tutto ciò si è reso possibile grazie alla disponibilità di un vaccino sicuro, efficace ed economico, tale da permettere con meno di un dollaro la vaccinazione di un bambino anche nei Paesi più poveri del Mondo (6). In Italia, a partire dagli anni '70, si è osservato

un declino costante dei casi di morbillo e delle relative complicanze, pur essendo stati raggiunti tassi di copertura vaccinale subottimali (7). Anche la parotite può essere considerata una patologia temibile per il rischio di complicanze irreversibili se non efficacemente prevenuta. Nei bambini, in 5 casi ogni 100.000 di malattia, la parotite causa perdita dell'udito, rappresentando la principale causa di

Figura 1 Notifiche annuali e copertura vaccinale entro 2 anni di età, Italia 1970-2012. Fonte: ISS



sordità neurosensoriale acquisita. In Italia, dal 1996 al 2006, i casi di parotite sono passati da circa 65.000 ad appena 1.455, sebbene la patologia non sia del tutto scomparsa (8, 9). Analogamente, anche per la rosolia l'incidenza si è ridotta drasticamente in Italia a circa 5.500 casi annui, dopo l'ultima epidemia del 1997 che ha fatto registrare 35.000 casi. I rischi connessi alla Sindrome da Rosolia Congenita – CRS – dovuta all'infezione contratta nel corso della gravidanza, hanno spinto l'Italia ad approvare nel 2011 il nuovo Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia conge-

nita, secondo direttive OMS, che fissa per il 2015 l'eliminazione dei casi di rosolia endemica e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a <1 caso ogni 100 mila nati vivi (10). Per la prevenzione di morbillo, parotite e rosolia attualmente è in uso il vaccino trivalente coniugato con virus vivo attenuato. Tale vaccino si è dimostrato efficace e sicuro e va somministrato secondo calendario vaccinale al 13°- 15° mese, con richiamo a 5-6 anni. Complessivamente l'incidenza degli eventi avversi appare bassa e di importanza relativa se paragonata alla gravità delle manifestazioni clini-

che associate alle malattie di base prevenibili con il vaccino (11, 12). Al vaccino MPR può essere associato anche il vaccino anti-varicella, sebbene i protocolli per la vaccinazione contro quest'ultima patologia in Italia non siano ancora uniformi. Dal 2001, infatti, è disponibile un vaccino che garantisce tassi di sieroconversione dal 94% al 100% ed un'efficace prevenzione delle infezioni moderate e gravi (13, 14). Allo stato attuale la vaccinazione per varicella combinata con MPR a tutti i nuovi nati all'età di 13-15 mesi viene effettuata solo in alcune Regioni e non è presente nel nuovo calendario



vaccinale attivo dal 2014; è stato però già stabilito che la vaccinazione sarà introdotta nelle altre regioni a partire dal 2015. In tutte le regioni la vaccinazione è consigliata negli adolescenti sieronegativi per varicella e in molte regioni è offerta gratuitamente agli adulti o, per lo meno alle donne adulte in età fertile (15). In merito, poi, alle malattie infettive prevenibili con l'utilizzo del vaccino esavalente, particolarmente significativo è l'esempio della poliomielite. In Italia si è passati dagli oltre 8000 casi nel 1958 all'ultimo caso autoctono registrato nel 1982 (16). Grazie alla vaccinazione anti-polio la Regione Europea è considerata dall'OMS polio-free da anni. Mentre però nell'anno scorso si poteva affermare che in soli tre Paesi al mondo non si era mai arrestata la circolazione del virus wild type: Afghanistan, Nigeria e Pakistan (17), situazione che ci faceva prefigurare una vittoria contro il virus nell'arco di alcuni anni, la situazione recente si è drammaticamente modificata; a seguito della guerra in medio oriente e dell'abbandono delle campagne di vaccinazione, sono stati segnalati migliaia di casi di infezione e decine di casi di polio paralitica. L'OMS si è trovata nella necessità di somministrare in emergenza milioni di dosi di vaccino antipolio per bloccare la diffusione epidemica. Per quanto riguarda la pertosse, particolarmente grave e talvolta addirittura mortale nei bambini di età inferiore all'anno, l'incidenza dei casi è diminuita da 60 casi/100.000 in epoca pre-vaccinale a 0,4/100.000 nel 2008 (18). Oggi sappiamo che l'immunità indotta dalla malattia pertosse così come quella indotta

dal vaccino anti-pertosse, non è permanente e ogni persona può andare incontro alla malattia pertosse più volte nella vita.

Questo fa sì che si debbano mettere in atto delle procedure particolari per la protezione dei bambini nel primo anno di vita. La strategia cocoon o del bozzolo (vaccinazione di tutti i contatti dei neonati) si è dimostrata solo parzialmente utile; la vaccinazione delle donne nell'ultimo trimestre di gravidanza sembrerebbe più efficace, proteggendo il bambino mediante immunità passiva nei primi mesi di vita. Attualmente, nella maggior parte dei Paesi Europei, compresa l'Italia, la vaccinazione anti-pertosse viene effettuata utilizzando il vaccino acellulare in cosomministrazione (vaccino esavalente) con i vaccini anti-difterite-tetano (DTPa), il vaccino anti-epatite B (HBV), il vaccino anti-poliomielite inattivato (IPV) e il vaccino anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Proprio l'*Haemophilus b* ha rappresentato, fino agli anni Novanta, la causa più comune di meningite nei bambini fino ai 5 anni di età (con un picco d'incidenza tra i 6 e gli 8 mesi di vita), colpendo in Europa ogni anno 23/100.000 bambini tra 0 e 4 anni (19).

Dati epidemiologici confermano che l'introduzione nel 1988 del vaccino, disponibile anche in monosomministrazione, ha determinato una riduzione del 99% dei casi di meningite da Emofilo (20). Tra i principali agenti patogeni causa di meningite batterica si ritrovano anche *Neisseria meningitidis* (Meningococco) e *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococco). In Europa il progetto dell'*European*

Union Invasive Bacterial Infection Surveillance (EU-IBIS) ha permesso di raccogliere dati sulla malattia invasiva mediata dal meningococco da 27 nazioni europee nel periodo 1999-2006. Si è visto come prima dell'introduzione della vaccinazione anti-meningococco C nel 1999 l'incidenza si assestava intorno a 1,67 casi/100000 abitanti, mentre già nel 2006, a breve distanza dall'introduzione della vaccinazione, si è registrata un'incidenza complessiva di malattia di 1,01/100.000 abitanti.

Nonostante siano disponibili procedure diagnostiche che permettono una più precoce diagnosi e terapie antibiotiche efficaci, la malattia meningococcica è comunque associata a una rilevante mortalità (10-20%) e morbilità a lungo termine, soprattutto in età pediatrica. La letalità della sepsi è ancora maggiore, raggiungendo tassi di mortalità del 40% (21).

La vaccinazione rappresenta l'unico mezzo sicuro ed efficace per la difesa verso la malattia invasiva meningococcica.

Attualmente sono disponibili vaccini coniugati contro il ceppo C o contro i ceppi A, C, W-135 e Y (formulazione tetravalente).

Inoltre, è stato recentemente introdotto in commercio il nuovo vaccino anti-meningococco B, che allarga ulteriormente la protezione nei confronti della malattia meningococcica (23). Infine, interessante è anche lo spunto di riflessione offerto dall'epidemiologia dello Pneumococco. Dall'avvio della vaccinazione contro questo patogeno si è registrata una diminuzione dei casi di malattia invasiva, passando da 1,13 casi/100.000 nel '98-'99 a 0,79/100.000 nel 2004-

05 (con un declino dell'incidenza del 31%) (23). Un'ulteriore riduzione di incidenza si è avuta, in tutti i paesi del mondo, con l'introduzione, nel 2010, del vaccino 13 valente coniugato che ha sostituito il precedente vaccino 7-valente. Nel complesso l'immunizzazione con vaccini anti-pneumococchi coniugati ha dimostrato un'elevata efficacia clinica nel ridurre il rischio di meningiti e setticemie (90-95%) e lo stato di portatore nasofaringeo (24).

Ciò nonostante lo sforzo da fare è ancora grande perché ancora oggi lo pneumococco rimane, al mondo, una delle principali cause di mortalità in età pediatrica e nell'anziano.

Lo sforzo deve essere indirizzato da un lato a diffondere la vaccinazione a quanti più bambini e anziani possibile e dall'altro alla ricerca di vaccini che proteggano da un maggior numero di sierotipi pneumococchi.

Conclusioni

Molti appaiono ancora gli ostacoli da affrontare per poter raggiungere il traguardo dell'eradicazione globale delle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni.

Negli anni, infatti, i mezzi di informazione di massa hanno contribuito alla diffusione tanto di informazioni basate sul criterio dell'evidenza scientifica, quanto di notizie non comprovate che hanno contribuito a creare un clima di sfiducia di parte dell'opinione pubblica nei confronti dei vaccini. Per concludere, la strada dell'eradicazione delle malattie infettive che fino a 100 anni fa

falcidiavano la popolazione è una strada percorribile, per la quale è necessario però che le autorità investano le risorse necessarie per la ricerca di vaccini sempre più sicuri ed efficaci e per la loro diffusione su larga scala, nonché per il potenziamento di una "cultura della vaccinazione" fondata su evidenze scientifiche.

Bibliografia

1. Barquet N., Domingo P.: *Smallpox: the triumph over the most terrible of ministers of death*. Ann Intern Med. 1997; 127 (8 Pt 1): 635 – 642.
2. World Health Organization. Global Commission for Certification of Smallpox Eradication. *The Global Eradication of Smallpox: Final Report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication*. Geneva: World Health Organization, 1980.
3. ISTAT. *La mortalità dei bambini ieri e oggi: l'Italia post-unitaria a confronto con i Paesi in via di sviluppo*, 28 Sep 2011. Available on: http://is-suu.com/unicef.italia/docs/rapporto_unicef_istat/5?e=0.
4. Roush S.W., Murphy T.V. and Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. *Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States*. JAMA. 2007 Nov 14; 298(18): 2155-63.
5. American Academy of Pediatrics. Red Book 2009, Measles, 444-455.
6. World Health Organization, Measles, Fact Sheet N° 286, Feb 2013, Available on: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/index.html>.
7. ISS. *Morbillo – Aspetti Epidemiologici*, Available on: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/epidItalia.asp>.
8. ISS. *Parotite*, Available on: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/parotite/parotite.asp>.
9. ISS. *Parotite – Aspetti Epidemiologici*, Available on: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/parotite/epid.asp>.
10. ISS. *Il nuovo piano per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015*, Available on: <http://www.epicentro.iss.it/focus/morbillo/PianoEliminazioneMorbilloRosoliaCongenita2010-2015.asp>.
11. Patja A., Davidkin I. et al.: *Serious adverse events after measles – mumps- rubella vaccination during a fourteen – year prospective follow-up*. Pediatric Infectious Diseases Journal, 2000; 19: 1127 – 34.
12. Klein N.P., Fireman B. et al.: *Measles-Mumps-Rubella-Varicella Combination Vaccine and the Risk of Febrile Seizures*. Pediatrics 2010, vol. 126, pp. e1-e8.
13. Davis M.M., Patel M.S. et al.: *Decline in varicella – related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States*. Pediatrics 2004; 11: 786 – 92.
14. Arvin A.M., *Varicella vaccine: genesis, efficacy and attenuation*. Virology 2001; 284: 153-158.
15. Ministero della Salute, *Piano Nazionale Prevenzione vaccinale (PNPV) 2012-2014*, Available on: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf.
16. GPEI. *History of polio*, available on: <http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Historyofpolio.aspx>.



17. World Health Organization, *WHO guidelines for environmental surveillance for poliovirus circulation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.* Available on: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who_v&b_03.03.pdf.
18. Tozzi A.E., Ciofi M.L.: *Prevenire la pertosse.* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica. 2010; 42–8.
19. Peltola H.: *Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates.* Clinical microbiology reviews, 2000, 13(2): 302–17.
20. Pickering L., Baker C., Long S., McMillan J.: *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Disease.* 28 th. American Academy of Pediatrics; 2009.
21. Hill D.J., Griffiths N.J., et al.: *Cellular and molecular biology of Neisseria meningitidis colonization and invasive disease.* Clinical science, 2010; 118(9): 547–64.
22. Bechini A., Levi M., et al.: *Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up vaccination strategy against Neisseria meningitidis C in Tuscany, Italy.* Vaccine, Elsevier Ltd; 2012; 6–11.
23. Hsu H.E., Shutt K.A., et al.: *Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis.* The New England journal of medicine, 2009, 360(3): 244–56.
24. Millar E.V., O'Brien K.L., et al.: *Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population.* Clinical infectious diseases, 2006, 43(1): 8–15.

RIDUZIONE DEI RICOVERI PER VARICELLA E SUE COMPLICANZE IN ETÀ PEDIATRICA A 5 ANNI DI DISTANZA DALL'INIZIO DELLA CAMPAGNA VACCINALE IN TOSCANA

Martina Bianconi, Veronica Adorni, Clementina Canessa, Federica Ghiori, Silvia Ricci, Alessia Nucci, Massimo Resti, Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria Internistica – Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer, Firenze

Università degli Studi di Firenze

La varicella è una malattia esantematica tipica dell'età pediatrica, causata dal virus della varicella-zoster (VZV). È facilmente diagnosticabile su base clinica ed è caratterizzata da vescicole pruriginose associate a febbre e malessere generale che in pochi giorni si trasformano in croste; passata la fase acuta della malattia, il virus stabilisce un'infezione latente nei neuroni sensitivi gangliari che dura per tutta la vita e può riattivarsi, spesso in età adulta e/o a causa di uno stato di immunodepressione, scatenando l'Herpes Zoster o "Fuoco di Sant'Antonio". La varicella è spesso una ma-

lattia di lieve entità, con decorso benigno che si risolve spontaneamente e senza sequele nei bambini immunocompetenti; tuttavia, si stima che il 4% di tutti i casi di varicella siano gravati da complicanze più o meno gravi che insorgono più facilmente nel lattante, nell'adolescente o nell'adulto, ma anche nei bambini precedentemente sani; infatti, sebbene il tasso di complicanze sia sostanzialmente più elevato per i soggetti di età > 15 anni e per quelli d'età < 1 anno, le complicanze causate dalla varicella in termini di numero assoluto riguardano principalmente i bambini perché sono la classe

maggiormente suscettibile a tale malattia nei paesi senza un programma di vaccinazione universale (1). Le più frequenti complicanze della varicella sono: la disidratazione/ipovolemia, le sovrainfezioni batteriche della cute e dei tessuti molli (impetiginizzazione, cellulite, fascite), le complicanze neurologiche come la cerebellite, le convulsioni, la meningite, l'encefalite, la cefalea e la paralisi del nervo faciale e le complicanze respiratorie quali la polmonite, la bronchite e l'otite media (Tabella I); più raramente la varicella può causare altre complicanze come la trombocitopenia, l'anemia, l'epati-

Tabella I

COMPLICANZE *	INCIDENZA OGNI 1000 CASI DI VARICELLA
Infezione della cute e dei tessuti molli/cellulite	1,13
Disidratazione/ipovolemia	1,78
Complicanze respiratorie (tutte)	0,49
Polmonite	0,49
Complicanze neurologiche (tutte)	0,49
Meningite, encefalite e cerebellite	0,32
Altre	0,16

* Tabella modificata da Meredith A. et al. (12)



te, l'ischemia cerebrale, l'artrite, la glomerulonefrite e la miocardite (2)(3). Tutte queste complicanze possono rendere necessario il ricovero dei pazienti con varicella e talvolta possono causarne la morte (4). Considerando che la varicella è una malattia estremamente contagiosa, quasi tutta la popolazione contrae l'infezione da VZV durante la vita e soprattutto in età pediatrica, per cui il numero di ricoveri e di decessi non è affatto trascurabile. Sono attualmente disponibili vaccini contro la varicella sia monovalenti, il Varivax® e il Varilrix®, che quadrivalenti (vaccini contro morbillo parotite rosolia e varicella), il Proquad® e il Priorix Tetra®; questi vaccini sono stati inseriti nel piano vaccinale nazionale solo di pochi paesi a livello mondiale, ovvero Stati Uniti d'America, Australia, Canada, Germania, Grecia, Qatar, Corea, Arabia Saudita, Taiwan e Uruguay, nonostante le raccomandazioni della *World Health Organization* (WHO) e l'evidenza dell'efficacia del vaccino nel diminuire l'incidenza, le complicanze e i ricoveri per varicella nei paesi che l'hanno introdotto. Sono state adotte varie motivazioni della mancata introduzione del vaccino in molti paesi, ad esempio il fatto che la varicella non è considerata una malattia tanto severa da essere prevenuta con la vaccinazione, il timore di spostare il picco di incidenza della varicella verso l'adolescenza e l'età adulta in cui c'è maggior rischio di complicanze, la paura di provocare un aumento dei casi di Herpes Zoster negli adulti, la necessità di mantenere alte le coperture vaccinali ed i costi dell'attuazione del programma di

vaccinazione universale; molte di queste motivazioni non sono però state confermate da studi, alcune sono state confutate ed altre ancora possono essere superate con semplici accorgimenti (5).

In Italia la vaccinazione universale contro la varicella è stata attualmente introdotta solo in alcune regioni pilota (Basilicata, Calabria, PA di Bolzano, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto) e, solo dopo aver ottenuto i dati di monitoraggio da tali regioni, si estenderà a tutta la nazione (6).

Uno studio condotto presso l'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze (unico nella provincia di Firenze ad avere un reparto di malattie infettive pediatriche dove poter ricoverare i bambini in stanze di isolamento) ha valutato l'impatto che ha avuto l'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella in Toscana (luglio 2008) sul numero delle ospedalizzazioni in tale ospedale per varicella e sue complicanze. I risultati e le conclusioni di tale studio sono stati molteplici; innanzitutto, il vaccino si è dimostrato efficace nel diminuire i ricoveri per tale patologia, e, in particolare prendendo a riferimento il 2009, primo anno dopo l'introduzione del programma di vaccinazione universale in Toscana, i ricoveri sono diminuiti del 53,34% nel 2010, del 60% nel 2011 e del 93,3% nel 2012 e nel 2013 (Figura 1); se andiamo poi a confrontare questi dati con quelli di uno studio simile condotto all'Ospedale Meyer in epoca pre-vaccinale (7), nel 2012 e nel 2013 si è registrata una diminuzione dell'ospedalizzazione per varicella addirittura del 97,87%. La diminuzione dei ricoveri per varicella si è

registrata per tutte le fasce di età considerate nello studio (Figura 2); tale diminuzione si è dimostrata anche nei bambini con età compresa tra 1 e 15 mesi di vita (tali bambini non hanno ancora ricevuto il vaccino) e questo avviene perchè alla vaccinazione si associa un'immunità di gregge per le classi di età a cui il vaccino non è offerto attivamente. Anche i giorni totali di ricovero annui seguono l'andamento del numero di ospedalizzazioni, diminuendo dell'83,52% negli anni dal 2009 al 2013 e addirittura del 94,3% rispetto all'epoca pre-vaccinale (Figura 3). Tale declino dei ricoveri per varicella presso l'ospedale Meyer è il frutto dell'alta copertura vaccinale raggiunta nella provincia di Firenze: infatti, l'ASL 10 e l'ASL 11 hanno raggiunto una copertura vaccinale per MPRV rispettivamente dell'82,34% e dell'87,89% nella coorte di bambini nata nel 2010 (Tabella II), la prima avvicinandosi e la seconda superando la soglia dell'85% raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (8).

La maggior parte dei pazienti (73,3%) ospedalizzati per varicella erano bambini precedentemente sani ricoverati per una forma complicata di malattia (Tabella III). Le complicanze che hanno richiesto più spesso il ricovero negli anni tra il 2009 e il 2013 sono state quelle neurologiche (31,81%), seguite da quelle dovute alla sovrainfezione batterica della cute e dei tessuti molli (27,27%) e da quelle respiratorie (13,63%). Tali dati confermano in linea di massima i risultati ottenuti nello studio condotto all'ospedale Meyer in epoca pre-vaccinale e

quelli di altri studi presenti in letteratura (2)(9)(10). Una minoranza di pazienti (23,3%) è stata ricoverata per una patologia di base che si era riacutizzata o aggravata in corso di varicella o che aveva messo a rischio il paziente di sviluppare una forma grave di malattia.

Le patologie di base che più spesso hanno causato l'ospedalizzazione dei pazienti con varicella sono state le malformazioni cerebrali e i tumori: le prime, poiché la varicella spesso è accompagnata da febbre e, di conseguenza, da convulsioni febbrili che si manifestano anche più facilmente nei pazienti con patologie neurologiche, i secondi perché, a causa dell'immu-

nodeficit legato alla chemioterapia, possono far sviluppare una forma grave disseminata di varicella che può portare a morte il paziente; per questo tali pazienti devono essere prontamente ospedalizzati e trattati con aciclovir.

Infine, un altro aspetto valutato nello studio condotto all'Ospedale Meyer è stato l'impatto economico e il rapporto costo-beneficio dell'introduzione della vaccinazione universale in Toscana, elementi molto importanti.

Applicando i metodi di calcolo di Coudeville (11), (un importante farmaco-economista che ha studiato l'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella

in alcuni paesi europei) è stato ipotizzato che il risparmio medio annuo ottenuto nella provincia di Firenze mediante l'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella sia stato di circa € 1.330.370 considerando sia le spese legate al trattamento della varicella che i costi indiretti, cifra ben superiore ai € 611.947 necessari per vaccinare un'intera coorte di bambini con due dosi di vaccino.

Tali risultati dimostrano che l'introduzione della vaccinazione universale contro la varicella è molto vantaggiosa sia in termini sociali che economici.

Figura 1

Ricoveri per varicella dal 1° gennaio 2009 al 30 giugno 2013

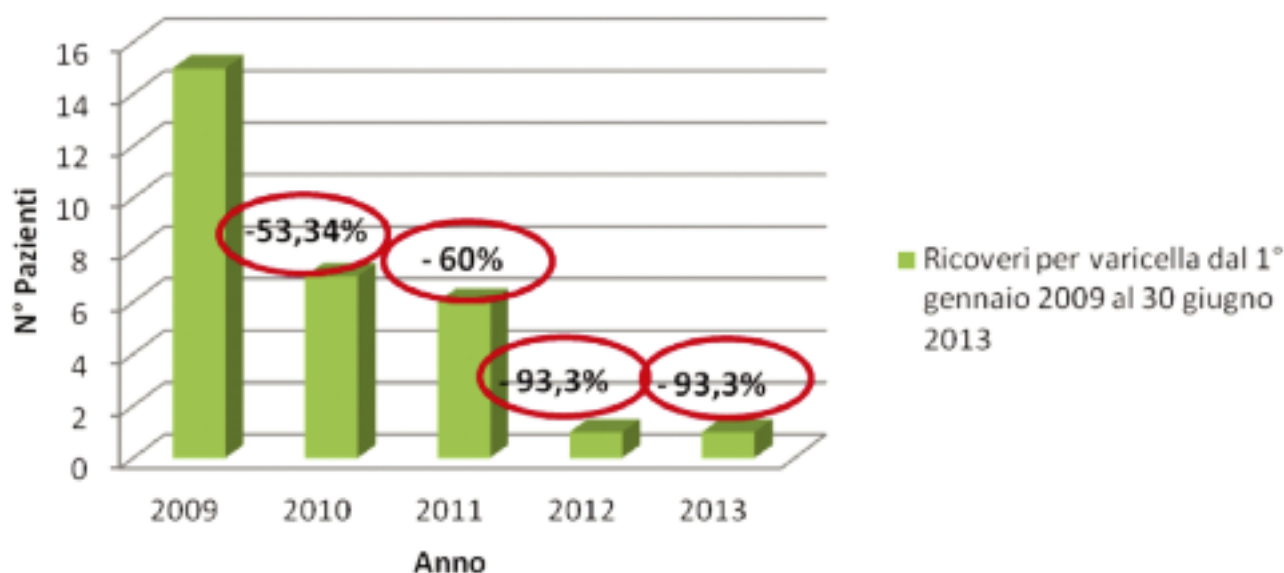




Figura 2

Ricoveri per varicella suddivisi per età

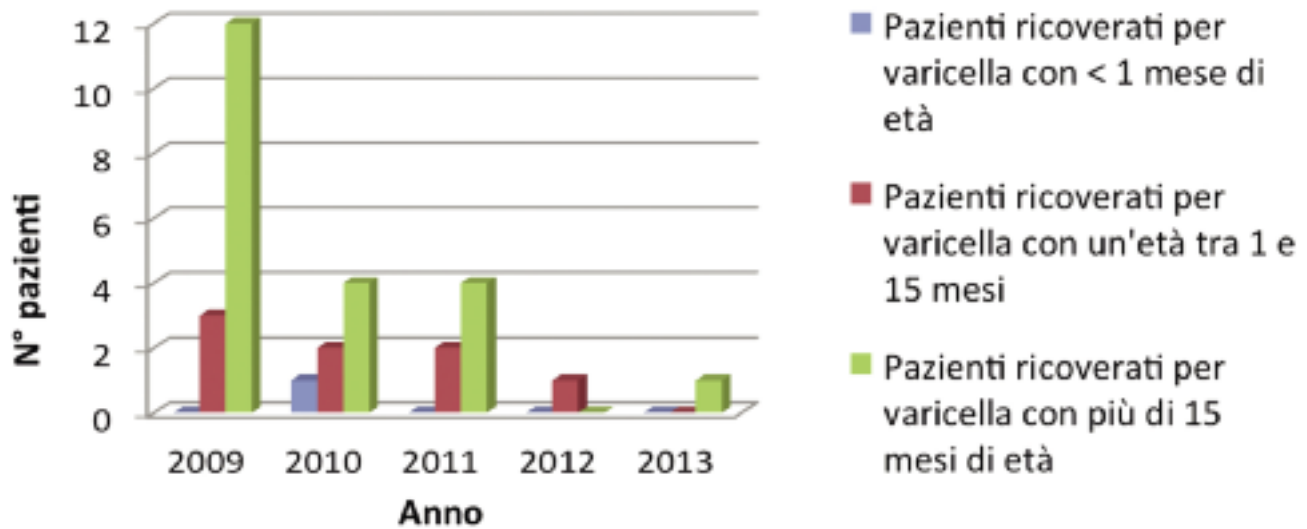


Figura 3

Giorni di ricovero in reparto e in day hospital

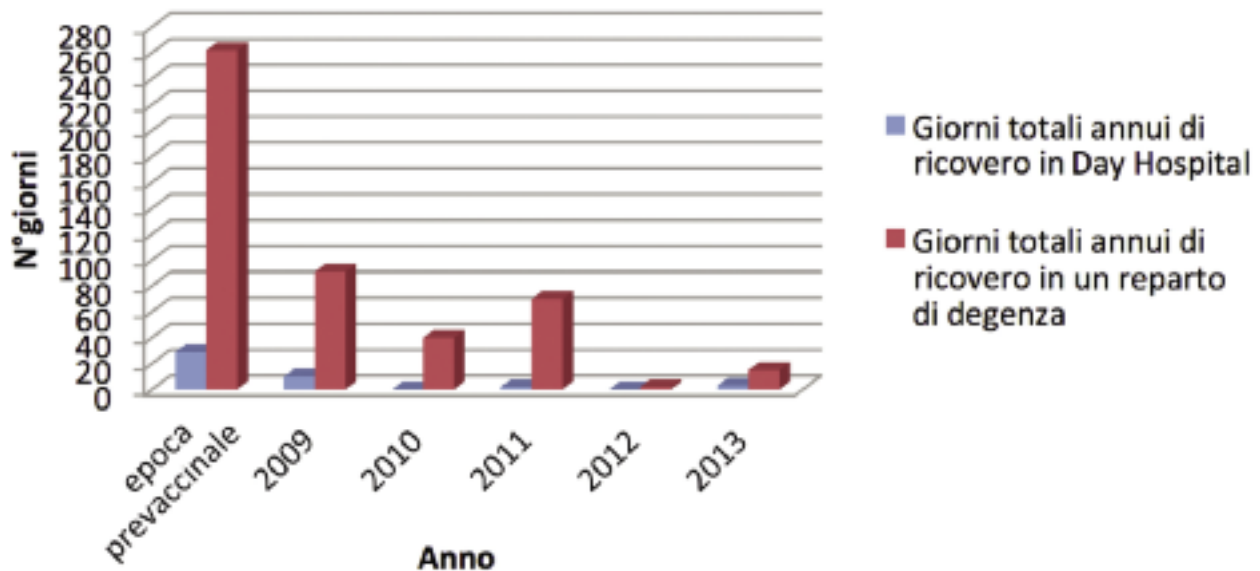


Tabella II

COPERTURA VACCINALE PER MPRV NELLA COORTE DI BAMBINI NATI NEL 2010 *

ASL 10	82,34%
ASL 11	87,89%

* Tabella modificata da dati della regione Toscana

Tabella III

COMPLICANZE VARICELLA	EPOCA PREVACCINALE	2009	2010	2011	2012	2013
Cerebellite	2	2				1
Convulsioni	5	2	1		1	
Cefalea				1		
Paralisi nervo abducente	1					
Stroke	1					
Impetiginizzazione	5	1	1	1		
Cellulite Orbitaria	1	1				
Fascite				1		
Mastoidite			1			
Artrite purulenta	1					
Broncopolmonite	9	3				
Febbre persistente		1				
Piastrinopenia			1			
Varicella emorragica	4			1		
Vomito/Diselettrolemia		1		1		
Avvelenamento da farmaci (aciclovir)	1					
Insufficienza multi organo /morte	1					
TOTALE	31	11	4	5	1	1



Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 1996; 45(No. RR-11).
- Gowin E., Wysocki J., Michalak M.: *Don't forget how severe varicella can be - complications of varicella in children in a defined Polish population*. International journal of infectious diseases: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2013 Jul; 17(7): 485–9.
- Bozzola E., Tozzi A.E., Bozzola M., Krzysztofciak A., Valentini D., Grandin A., et al.: *Neurological complications of varicella in childhood: case series and a systematic review of the literature*. *Vaccine*. 2012 Aug 24; 30(39): 5785–90.
- Losurdo G., Bertoluzzo L., Canale F., Timitilli A., Bondi E., Castagnola E.: *Varicella and its complications as cause of hospitalization*. *Le Infezioni in Medicina*. 2005; 4: 229–34.
- Bonanni P., Breuer J., Gershon A., Gershon M., Hryniewicz W., Papaevangelou V., et al.: *Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach*. *BMC Medicine*. 2009 May 28; 7: 26.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Vaccinazione contro la Varicella; 11-24.
- Azzari C., Massai C., Poggiolesi C., Indolfi G., Spagnolo G., De Luca M., et al.: *Cost of varicella-related hospitalisations in an Italian paediatric hospital: comparison with possible vaccination expenses*. *Current medical research and opinion*. 2007 Dec; 23(12): 2945–54.
- World Health Organization (WHO). *The WHO position paper on varicella vaccines*. *Weekly Epidemiological Record*. 1998 Aug; 73(32): 241–8.
- Marchetto S., De Benedictis F.M., De Martino M., Versace A., Chiappini E., Bertaine C., et al.: *Epidemiology of hospital admissions for chickenpox in children: an Italian multicentre study in the pre-vaccine era*. *Acta Paediatrica*. 2007 Oct; 96(10): 1490-3.
- Bonhoeffer J., Baer G., Muehleisen B., Aebi C., Nadal D., Schaad U.B., et al.: *Prospective surveillance of hospitalisations associated with varicella-zoster virus infections in children and adolescents*. *European journal of pediatrics*. 2005 Jun; 164(6): 366–70.
- Coudeville L., Brunot A., Giacchino C., Lucioni C., Dervaux B.: *Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation of different scenarios*. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22(13): 839–55.
- Meredith A., Reynolds, Watson B.M., Kelly K., Plott-Adams, Aisha O., Jumaan, Karin Galil, Teresa J., Maupin, Zhang J.X., Jane F. Seward *Epidemiology of Varicella Hospitalizations in the United States, 1995–2005*. *The Journal of infectious disease*. 2008 Mar (12); 197 Suppl 2: S120-6.

VaccinarSi 
Informarsi sulle vaccinazioni

www.vaccinarsi.org

