

# Raccomandazioni generali sulle vaccinazioni

## INTRODUZIONE

Questo rapporto fornisce indicazioni tecniche riguardo le comuni problematiche relative le vaccinazioni per gli operatori sanitari che somministrano i vaccini ai bambini, adolescenti e adulti. Le raccomandazioni sui vaccini sono basate sulle caratteristiche dei prodotti immunobiologici, sulle conoscenze scientifiche relative ai principi della immunizzazione passiva ed attiva, sull'epidemiologia e sull'importanza della malattia (morbosità, mortalità, costo del trattamento e perdita dei giorni di lavoro), la sicurezza dei vaccini, e l'analisi dei costi delle misure di prevenzione come visto dai funzionari di sanità pubblica e dagli specialisti in medicina clinica e preventiva.

Ci sono benefici e rischi associati all'uso dei prodotti immunobiologici. Nessun vaccino è completamente sicuro ed efficace al 100%. I benefici individuali della vaccinazione riguardano sia la protezione parziale o completa della persona vaccinata rispetto le conseguenze di una infezione, sia i benefici per la società nel suo insieme. I benefici comprendono la protezione dalla malattia, il miglioramento della qualità della vita e del lavoro e la prevenzione della morte. I benefici sociali consistono nella creazione e nel mantenimento dell'immunità di gruppo contro le malattie contagiose, la prevenzione delle epidemie e la riduzione dei costi delle cure. I rischi della vaccinazioni variano dalle comuni lievi reazione locali alle rare e gravi reazioni pericolose per la vita. Quindi, le raccomandazioni sulla pratica vaccinale si basano sul bilancio tra le evidenze scientifiche dei benefici per le singole persone e per la società e i costi e i rischi potenziali dei programmi di vaccinazione.

Sono stati pubblicati gli standard per la pratica vaccinale nei bambini e adolescenti e per la pratica vaccinale degli adulti per aiutare l'effettuazione dei programmi di vaccinazione e per massimizzare i loro benefici. Ogni persona o istituzione che fornisce un servizio di vaccinazione dovrebbe adottare questi standard per migliorare la somministrazione dei vaccini e proteggere i bambini, gli adolescenti e gli adulti dalle malattie prevenibili con i vaccini.

Per massimizzare i benefici delle vaccinazioni, questo rapporto fornisce informazioni generali riguardanti i prodotti immunobiologici e fornisce guide-linee pratiche riguardanti la gestione e la tecnica delle vaccinazioni. Per minimizzare i rischi dell'uso dei vaccini, questo rapporto individua le situazioni che rappresentano controindicazioni o precauzioni all'uso dei vaccini. Queste raccomandazioni sono intese per gli Stati Uniti perché la disponibilità e l'uso dei vaccini e le circostanze epidemiologiche sono differenti negli altri paesi. Particolari situazioni individuali possono necessitare di uno discostamento da queste raccomandazioni. L'equilibrio tra benefici e rischi può cambiare quando le malattie sono controllate o vengono eradicate. Per esempio, poiché la trasmissione del virus polio selvaggio è stata interrotta negli Stati Uniti dal 1979, i casi indigeni di polio-paralisi registrati da quell'anno sono stati causati dal virus-vaccino polio orale (OPV). Nel 1997, per ridurre il rischio di polio paralitica associata al vaccino vivo orale (VAPP), fu raccomandato negli Stati Uniti un aumento dell'uso del vaccino inattivato (IPV). Nel 1999, per eliminare il rischio di VAPP, fu raccomandata per la vaccinazione routinaria negli Stati Uniti, esclusivamente il vaccino inattivato IPV e l'OPV successivamente non è stato più disponibile per l'uso routinario. Comunque, per la sua maggior capacità di indurre una immunità intestinale e di prevenire la diffusione tra i contatti stretti, l'OPV rimane il vaccino di scelta nelle aree dove il virus-polio selvaggio è ancora presente. Fino a che non avverrà l'eradicazione in tutto il mondo del poliovirus, sarà necessario continuare la vaccinazione della popolazione degli Stati Uniti contro il poliovirus.

## **I TEMPI E GLI INTERVALLI DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI**

### **PRINCIPI GENERALI PER I CALENDARI VACCINALI**

La risposta ottimale ad un vaccino dipende da molti fattori, che riguardano la natura del prodotto, l'età e lo stato immune del ricevente. L'età raccomandata per la somministrazione del vaccino dipende dall'età di maggior rischio per la malattia, l'età più a rischio per le complicanze, la capacità di rispondere al vaccino a seconda dell'età e la possibile interferenza con l'immunità passiva dovuta agli anticorpi trasmessi dalla madre. I vaccini sono raccomandati per il gruppo età più giovane a rischio di ammalarsi per il quale sono stati dimostrati l'efficacia e la sicurezza del vaccino.

Alcuni vaccini, quali i vaccini inattivati, le anatossine i vaccini ricombinanti subunità e i vaccini polisaccaridi coniugati, richiedono la somministrazione di almeno due dosi per stimolare una adeguata e persistente risposta anticorpale. Le anatossine tetano e difterite richiedono rinforzi o dosi booster per mantenere un titolo anticorpale protettivo. I vaccini polisaccaridi non coniugati non stimolano la memoria cellulare T-dipendente e si ritiene che dosi booster non aumentino sostanzialmente la protezione. Il legame con una proteina carrier aumenta l'efficacia del vaccino polisaccaride nello stimolare l'attività immunitaria T-dipendente. I vaccini che stimolano sia l'immunità cellulo-mediata che gli anticorpi neutralizzanti (per esempio, i virus vaccini vivi attenuati), possono indurre generalmente una immunità prolungata, spesso per tutta la vita, anche se il titolo anticorpale diminuisce con il tempo. Di solito le esposizioni successive all'infezione non causano viremia ma una rapida risposta immunitaria anamnestic.

Circa il 90-95% dei riceventi una singola dose di vaccino vivo parenterale all'età raccomandata (cioè, morbillo, parotite, rosolia, varicella e febbre gialla), sviluppano anticorpi protettivi entro due settimane dalla somministrazione della dose. Tuttavia, poiché una piccola percentuale di riceventi ( $\leq 5\%$ ) il vaccino MPR non risponde ad una dose, è raccomandata una seconda dose per offrire un'altra opportunità di sviluppare l'immunità. La maggior parte delle persone che non rispondono alla prima dose, rispondono alla seconda. Similmente, circa il 20% dei soggetti con età  $\geq 13$  anni non rispondono alla prima dose del vaccino della varicella; il 99% presenta la sieroconversione dopo la seconda dose.

Il calendario delle vaccinazioni raccomandate dell'infanzia è revisionato ogni anno ed è pubblicato in gennaio di ogni anno. Le raccomandazioni per le vaccinazioni degli adolescenti e degli adulti sono revisionate con meno frequenza, ad eccezione per le raccomandazioni del vaccino antinfluenzale, che sono pubblicate ogni anno. I medici e gli altri operatori sanitari dovrebbero sempre accertarsi che stiano seguendo i calendari vaccinali più aggiornati che sono disponibili nel sito web del *CDC's National Immunization Program*: <http://www.cdc.gov/nip>.

### **INTERVALLI TRA PIÙ DOSI DELLO STESSO ANTIGENE**

Si consiglia a chi somministra i vaccini di seguire strettamente per quanto è possibile il calendario vaccinale raccomandato per l'infanzia. Studi clinici hanno evidenziato che l'età e gli intervalli raccomandati tra le dosi di vaccini multidosi assicurano la protezione ottimale o sono stati dimostrati i più efficaci. I vaccini raccomandati e gli intervalli tra le dosi raccomandati sono illustrati in questo rapporto (Tabella 1):

In alcuni casi può essere necessario somministrare le dosi di vaccini multidosi con intervalli più brevi rispetto a quelli raccomandati. Questo può accadere quando una persona è in ritardo con il programma vaccinale e deve recuperare il più presto possibile o quando è imminente un viaggio internazionale. In queste situazioni, può essere utilizzato un calendario accelerato usando intervalli tra le dosi più brevi rispetto a quelli consigliati nelle vaccinazioni di routine. Sebbene l'efficacia del calendario ravvicinato non è stata ben valutata negli studi clinici, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ritiene che quando viene utilizzato un intervallo ravvicinato la risposta immune è accettabile e determina una protezione sufficiente. Gli intervalli minimi e l'età minima che possono essere utilizzate per completare il calendario sono riportate in questo rapporto

(Tabella 1). Le dosi di vaccino non dovrebbero essere somministrate con intervalli più piccoli rispetto agli intervalli minimi o prima dell'età minima raccomandata. \*

Nella pratica clinica, i vaccini vengono somministrati occasionalmente ad intervalli minori rispetto agli intervalli minimi raccomandati o ad età inferiori rispetto a quelle minime. Le dosi troppo ravvicinate o somministrate prima dell'età minima, possono determinare una risposta immunitaria non ottimale. Comunque, somministrare una dose qualche giorno prima dell'intervallo o dell'età minima è improbabile che abbia un effetto negativo sulla risposta immunitaria a quella dose. Perciò, l'ACIP consiglia di ritenere valide le dosi di vaccino somministrate entro 4 giorni prima dell'intervallo o l'età minima.<sup>†</sup> Comunque, queste raccomandazioni non sono valide per il vaccino antirabbico perché ha una schedula unica. Le dosi somministrate 5 giorni, o più, prima dell'intervallo o dell'età minima non devono essere considerate valide e devono essere ripetute all'età giusta. La dose che deve essere ripetuta deve essere effettuata dopo la dose non valida con un intervallo minimo raccomandato riportato in Tabella 1. Per esempio, se la 1<sup>a</sup> e la 2<sup>a</sup> dose del vaccino Hib sono state somministrate con due settimane di distanza l'una dall'altra, la 2<sup>a</sup> dose non è valida e dovrebbe essere ripetuta. La dose ripetuta dovrebbe essere somministrata dopo 4 settimane o più dalla dose non valida (la 2<sup>a</sup>). La dose ripetuta dovrà essere considerata come seconda dose. Le dosi somministrate 5 o più giorni prima l'età minima dovrebbero essere ripetute quando il bambino raggiunge o supera l'età minima e dopo 4 settimane o più dalla dose non valida. Per esempio, se il vaccino della varicella viene somministrato a 10 mesi, la dose dovrà essere ripetuta non prima del primo compleanno.

Alcuni vaccini causano un aumento di reazioni locali o sistemiche se somministrati troppo frequentemente (per esempio, i vaccini dT, DT e Tetano). Si pensa che tali reazioni siano dovute a formazioni di complessi antigene-anticorpi. Registrare accuratamente i dati vaccinali, conoscere la storia del paziente e attenersi ai calendari di vaccinazione raccomandati può ridurre l'incidenza delle reazioni avverse.

---

\* Durante una epidemia di morbillo, se i casi si presentano anche in bambini con meno di 12 mesi, può essere intrapresa la vaccinazione dei bambini a partire dai 6 mesi, come misura di controllo dell'epidemia. Tuttavia, le dosi somministrate prima dei 12 mesi non devono essere ritenute valide (**Fonte:** CDC. Measles, mumps and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998;47 [No. RR-8]:1-57.

† In alcune situazioni, indicazioni locali o statali possono obbligare che le dosi di determinati vaccini siano somministrate ad una specifica età o dopo. Per esempio, tra i requisiti per la frequenza scolastica possono non essere accettate le vaccinazioni MPR e varicella eseguite prima del compimento del primo anno. L'ACIP raccomanda che i medici e gli altri operatori sanitari si adeguino alle indicazioni locali o statali sulle vaccinazioni per la programmazione e la somministrazione dei vaccini.

**TABELLA 1 . Età raccomandata ed età minima e intervallo tra le dosi \***

Vaccino e numero di dosi	Età raccomandata per questa dose	Età minima per questa dose	Intervallo raccomandato per la dose successiva	Intervallo minimo per la dose successiva
Epatite B 1 †	nascita - 2 mesi	nascita	1-4 mesi	4 settimane
Epatite B 2	1-4 mesi	4 settimane	2-17 mesi	8 settimane
Epatite B 3 §	6-18 mesi	6 mesi #	-	-
DTaP 1	2 mesi	6 settimane	2 mesi	4 settimane
DTaP 2	4 mesi	10 settimane	2 mesi	4 settimane
DTaP 3	6 mesi	14 settimane	6-12 mesi	6 mesi #**
DTaP 4	15-18 mesi	12 mesi	3 anni	6 mesi #
DTaP 5	4-6 anni	4 anni	-	-
Hib 1† ††	2 mesi	6 settimane	2 mesi	4 settimane
Hib 2	4 mesi	10 settimane	2 mesi	4 settimane
Hib 3 §§	6 mesi	14 settimane	6-9 mesi	8 settimane
Hib 4	12-15 mesi	12 mesi	-	-
IPV 1	2 mesi	6 settimane	2 mesi	4 settimane
IPV 2	4 mesi	10 settimane	2-14 mesi	4 settimane
IPV 3	6-18 mesi	14 settimane	3,5 anni	4 settimane
IPV 4	4-6 anni	18 settimane	-	-
PCV 1 (vacc. pneumoc. coniugato) ††	2 mesi	6 settimane	2 mesi	4 settimane
PCV 2	4 mesi	10 settimane	2 mesi	4 settimane
PCV 3	6 mesi	14 settimane	6 mesi	8 settimane
PCV 4	12-15 mesi	12 mesi	-	-
MPR 1	12-15 mesi ##	12 mesi	3-5 anni	4 settimane
MPR 2	4-6 anni	13 mesi		
Varicella ***	12-15 mesi	12 mesi	4 settimane ***	4 settimane ***
Epatite A 1	>= 2 anni	2 anni	6-18 mesi #	6 mesi #
Epatite A 2	>= 30 mesi	30 mesi	-	-
Influenza †††	-	6 mesi #	1 mese	4 settimane
PPV 1 (vacc. pneumoc. polisaccaride)	-	2 anni	5 anni §§§	5 anni
PPV 2	-	7 anni §§§	-	-

\* Sono disponibili vaccini combinati. L'uso di vaccini combinati autorizzati è preferibile rispetto alle somministrazioni separate dei singoli componenti equivalenti (**fonte:** CDC, Combination vaccines for childhood immunization: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR 1999; 48 [No. RR-5]:5). Quando si somministrano vaccini combinati l'età minima per la somministrazione corrisponde all'età minima maggiore dei componenti singoli. L'intervallo minimo tra le dosi è uguale all'intervallo tra le dosi maggiore dei componenti singoli.

† E' disponibile il vaccino combinato Epatite B-Hib (Comvax ®, prodotto dalla Merck Vaccine Division). Questo vaccino non dovrebbe essere somministrato a bambini con meno di 6 settimane per la sua componente Hib.

§ L'Epatite B 3 dovrebbe essere somministrata ad un intervallo ≥ a 8 settimane dopo l'Epatite B 2 e 16 settimane dopo l'Epatite B 1, e non dovrebbe essere somministrata prima dei 6 mesi di vita.

# Calendario mensile

\*\*L'intervallo minimo raccomandato tra DTaP3 e DTaP4 è ≥ a 6 mesi. Tuttavia non è necessario ripetere la DTaP4 se è stata somministrata con intervallo ≥ a 4 mesi dalla DTaP3.

†† Per i vaccini Hib e PCV, i bambini che ricevono la 1^ dose ad età ≥ a 7 mesi richiedono un numero di dosi minori per completare il ciclo (vedi CDC. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of *Haemophilus influenzae*, type b disease among infants and children two months of age and older: recommendation of the ACIP. MMWR 1991; 40 [No. RR-1]:1-7, and CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. Mmwr 2000; 49 [No. RR-9]:1-35).

§§ Per il solo PRP-OMP Hib (PedvaxHib ®, prodotto dalla Merck), non è richiesta la somministrazione di una dose sa 6 mesi.

## Se nel corso di una epidemia di morbillo si presentano casi in bambini con meno di 12 mesi, può essere effettuata la vaccinazione in bambini di età ≥ 6 mesi come misura di controllo dell'epidemia. Tuttavia le dosi somministrate a meno di 12 mesi di età non devono essere tenute in considerazione nel ciclo vaccinale del morbillo (**fonte:** CDC. Measles, mumps and rubella - vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. MMWR 1998; 47 [No. RR-8]:1-57).

\*\*\* I bambini con età compresa tra i 12 mesi e i 13 anni necessitano di una sola dose di vaccino antivaricella. Le persone con più di 13 anni dovrebbero ricevere due dosi distanziate di 4 settimane o più.

††† I bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 9 anni che ricevono il vaccino contro l'influenza per la prima volta devono ricevere due dosi distanziate di 4 settimane. I bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 9 anni, che hanno già in passato ricevuto il vaccino antinfluenzale e le persone con più di 9 anni necessitano di una sola dose per ogni stagione influenzale.

§§§ La seconda dose di vaccino PPV è raccomandata per le persone ad alto rischio di gravi infezioni da pneumococco e quelli che possono avere una rapida diminuzione della concentrazione degli anticorpi anti pneumococco. Può essere considerata la rivaccinazione dopo 3 anni da una dose precedente per i bambini ad alto rischio di gravi infezioni da pneumococco che avranno meno di 10 anni al momento della rivaccinazione (vedi CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. MMWR 1997; 46 [No. RR-8]: 1-24



## **SOMMINISTRAZIONE SIMULTANEA**

I dati sperimentali e la vasta esperienza clinica hanno consolidato le basi scientifiche riguardo la somministrazione simultanea di più vaccini (cioè durante la stessa seduta ma non nella stessa siringa). Somministrare simultaneamente tutti i vaccini indicati per una persona, compresi i vaccini dei programmi di vaccinazione dell'infanzia, è molto importante, perché aumenta la probabilità che un bambino venga completamente immunizzato nell'età più appropriata. Alcuni studi intrapresi durante una epidemia di morbillo hanno dimostrato che circa un terzo dei casi di morbillo tra i bambini in età prescolare non vaccinati ma "vaccino-eleggibili" potevano essere evitati se il vaccino MPR fosse stato somministrato in occasione della somministrazione di un altro vaccino. La somministrazione simultanea è importante anche in occasione di viaggi all'estero e quando non si è sicuri che la persona ritornerà per le altre dosi di vaccino.

La somministrazione simultanea della maggior parte dei vaccini vivi e inattivati diffusamente utilizzati ha determinato tassi di sieroconversione e di reazioni avverse simili a quelle osservate quando i vaccini sono stati somministrati separatamente. In genere è raccomandata la somministrazione contemporanea di tutti i vaccini appropriati per una età e per i quali non ci sono controindicazioni specifiche al momento della seduta vaccinale. La somministrazione del vaccino combinato MPR da risultati simili rispetto alla somministrazione in siti diversi dei vaccini singoli morbillo, parotite e rosolia. Pertanto, per la vaccinazione routinaria MPR non esistono motivi medici per cui i vaccini singoli debbano essere somministrati separatamente anziché nella preparazione combinata. La somministrazione separata dei singoli antigeni provocherebbe un ritardo della protezione nei confronti delle componenti rinviate. La risposta ai vaccini MPR e varicella somministrati nello stesso giorno è identica a quella dei vaccini somministrati a distanza di un mese dopo. Non esistono prove che l'OPV interferisca con i vaccini vivi somministrati per via parenterale. L'OPV può essere somministrato contemporaneamente o con un qualsiasi intervallo di tempo prima o dopo i vaccini vivi parenterali. Non esistono dati riguardanti l'immunogenicità del vaccino orale Ty21a quando somministrato contemporaneamente o entro trenta giorni dai virus vaccini vivi. In assenza di tali dati, se la vaccinazione antitifica è urgente, non dovrebbe essere rinviata a causa della somministrazione di un vaccino a virus vivi..

La somministrazione contemporanea del vaccino antipneumococco polisaccaride e del vaccino antinfluenzale inattivato determina una risposta anticorpale soddisfacente senza aumentare l'incidenza o la gravità delle reazioni avverse. La somministrazione contemporanea del vaccino pneumococco polisaccaride e del vaccino antinfluenzale inattivato è fortemente raccomandata per tutte le persone per le quali sono raccomandati entrambi i vaccini.

Il vaccino antiepatite B somministrato con il vaccino della febbre gialla è sicuro ed immunogeno come quando questi vaccini vengono somministrati separatamente. I vaccini morbillo e febbre gialla possono essere somministrati nella stessa seduta con sicurezza senza riduzione per entrambi della immunogenicità.

A seconda dei vaccini che hanno ricevuto nel primo anno di vita, i bambini di 12-15 mesi possono ricevere fino a 7 iniezioni durante una unica seduta (MPR, varicella, Hib, pneumococco coniugato, DTaP, IPV ed epatite B). Per ridurre il numero di iniezioni a 12-15 mesi, il ciclo primario di IPV può essere completato prima del primo anno di vita. MPR e varicella dovrebbero essere somministrati durante la stessa seduta appena possibile o dopo il primo compleanno. La maggior parte dei bambini di un anno che hanno ricevuto due (PRP-OMP) o tre (PRP-T, HbOC) dosi di vaccino Hib, e tre dosi di vaccino DTaP e pneumococco coniugato risultano protetti. La terza (PRP-OMP) o la quarta (PRP-T, HbOC) dose della serie Hib e le quarte dosi di DTaP e pneumococco coniugato sono richiami importanti per amplificare il titolo anticorpale e assicurare una protezione duratura. Comunque, la dose booster della serie Hib o del pneumococco coniugato può essere rinviata fino all'età di 15-18 mesi per i bambini che probabilmente ritorneranno nelle successive chiamate. La somministrazione della quarta dose di DTaP viene raccomandata a 15-18 mesi, ma può essere somministrata fin dai 12 mesi in determinate circostanze. Per i bambini a basso rischio di infezione da epatite B ( per esempio, madri risultate negative all'antigene HBs in gravidanza o non di origine asiatica o delle isole del Pacifico), il ciclo del vaccino antiepatite B può

essere completato in qualsiasi momento tra i 6 e i 18 mesi. Gli intervalli raccomandati tra le dosi dovrebbero, comunque, essere rispettati (Tabella 1).

L'uso di vaccini combinati può ridurre il numero delle iniezioni durante una seduta. I vaccini combinati autorizzati possono essere usati ogni volta che alcuni componenti della combinazione sono indicati e gli altri componenti non sono controindicati. L'uso dei vaccini combinati è preferibile rispetto alle somministrazioni separate degli equivalenti singoli componenti. Dovrebbero essere somministrate solo le combinazioni di vaccini approvati dal FDA. I singoli vaccini non devono essere mai miscelati nella stessa siringa a meno che la possibilità di miscelazione non sia specificatamente approvata dal FDA. Solo un vaccino (DTaP e PRP-T Hib, chiamato *TriHIBit*, della ditta Aventis Pasteur) è stato autorizzato dal FDA per la miscelazione nella stessa siringa. Questo vaccino non dovrebbe essere utilizzato per il ciclo primario di vaccinazione nei bambini di 2, 4 e 6 mesi, ma può essere utilizzato come dose booster dopo la vaccinazione Hib.

## SOMMINISTRAZIONE NON SIMULTANEA

I vaccini inattivati non interferiscono con la risposta immune di altri vaccini inattivati o vaccini vivi. Un vaccino inattivato può essere somministrato contemporaneamente o con qualsiasi intervallo di tempo prima o dopo un altro vaccino inattivato o un altro vaccino vivo (Tabella 2).

**TABELLA 2. Linee guida per intervallare la somministrazione di antigeni vivi e inattivati**

Combinazione antigenica	Intervallo minimo tra le dosi
2 o più antigeni inattivati	Nessuno. Possono essere somministrati contemporaneamente o con qualsiasi intervallo tra le dosi.
Antigeni vivi o uccisi	Nessuno. Possono essere somministrati contemporaneamente o con qualsiasi intervallo tra le dosi.
2 o più antigeni vivi *	Intervallo minimo di 4 settimane, se non somministrati contemporaneamente.

\* I vaccini vivi orali (per esempio, il vaccino tifoide Ty21a, il polio vaccino orale) possono essere somministrati contemporaneamente o con qualsiasi intervallo di tempo prima o dopo i vaccini inattivati o vivi parenterali.

La risposta immune a un vaccino a virus vivi può essere alterata se viene somministrato prima di 30 giorni da un altro vaccino a virus vivi. I dati relativi all'interferenza dei vaccini vivi sono limitati. Negli studi intrapresi da due centri americani di controllo della salute, le persone che ricevettero il vaccino della varicella a meno di 30 giorni dalla vaccinazione MPR ebbero un rischio di fallimento vaccinale della varicella (cioè, comparsa di varicella in una persona vaccinata) 2,5 volte maggiore rispetto a quelle che ricevettero il vaccino della varicella prima o più di 30 giorni dopo la vaccinazione MPR. Uno studio del 1999, invece, ha verificato che la risposta al vaccino contro la febbre gialla non è influenzata dal vaccino antimorbillo monovalente somministrato 1-27 giorni prima. Gli effetti della somministrazione non simultanea dei vaccini rosolia, parotite, varicella e febbre gialla non sono conosciuti.

Per minimizzare il possibile rischio di interferenza, i vaccini vivi somministrati per via parenterale, se non vengono somministrati nello stesso giorno, devono essere somministrati con un intervallo di almeno 4 settimane (Tabella 2). Se vaccini vivi parenterali vengono somministrati separatamente con un intervallo inferiore a 4 settimane, il vaccino somministrato per secondo non dovrebbe essere ritenuto valido e dovrebbe essere somministrato di nuovo. Quest'ultimo dovrebbe essere somministrato dopo 4 settimane o più dalla ultima dose non valida. Il vaccino della febbre gialla può essere somministrato dopo qualsiasi tempo dal vaccino morbillo monovalente. Il vaccino antitifico Ty21a e i vaccini vivi parenterali (cioè MPR, varicella, febbre gialla) possono essere somministrati contemporaneamente o con qualsiasi intervallo di tempo prima o dopo, se necessario.

## INTERVALLO TRA PRODOTTI CONTENENTI ANTICORPI E VACCINI

### Vaccini vivi

I vaccini tifoide Ty21a e febbre gialla possono essere somministrati in qualsiasi momento prima, durante o dopo la somministrazione di immunoglobuline o immunoglobuline specifiche (per esempio, immunoglobuline specifiche per epatite B o rabbia). Il sangue (per esempio, sangue intero, globuli rossi o plasma) o altri prodotti del sangue contenenti anticorpi (per esempio immunoglobuline, *globuline iperimmuni*, immunoglobuline *endovenose* [IGIV]) possono inibire la risposta immunitaria dei vaccini morbillo e rosolia per più di 3 mesi. Non si conoscono gli effetti del sangue e dei prodotti contenenti immunoglobuline sulla risposta dei vaccini parotite e varicella, ma le preparazioni commerciali di immunoglobuline contengono anticorpi contro questi virus. E' poco probabile che i prodotti ematici disponibili negli Stati Uniti contengono quantità consistenti di anticorpi contro il virus vaccino della febbre gialla. Dopo la somministrazione di un prodotto contenente immunoglobuline la durata dell'interferenza con i vaccini vivi parenterali (eccetto la febbre gialla) dipende dalla quantità di anticorpi antigene-specifici contenuta nel prodotto. Perciò, dopo la somministrazione di un prodotto contenente immunoglobuline, la vaccinazione con vaccini vivi parenterali (escluso la febbre gialla) deve essere rimandata fino a che non siano scomparsi gli anticorpi passivi (Tabella 3).

**TABELLA 3: LINEE GUIDA PER GLI INTERVALLI TRA LA SOMMINISTRAZIONE DI VACCINI E PREPARAZIONI CONTENENTI IMMUNOGLOBULINE (1)**

<b>Somministrazione simultanea</b>		
<b>Combinazioni</b>		<b>Intervallo minimo tra le dosi</b>
Preparati con immunoglobuline + antigeni inattivati		Nessuno. Possono essere somministrati simultaneamente in siti differenti o con qualsiasi intervallo tra le dosi
Preparati con immunoglobuline + antigeni vivi		Non dovrebbero essere somministrati simultaneamente(2). Se la somministrazione simultanea del vaccino antimorbillo o del vaccino antivaricella non è evitabile, somministrare in differenti siti e rivaccinare o testare per la sieroconversione dopo l'intervallo raccomandato (vedi Tabella 7).
<b>Somministrazioni non simultanee</b>		
<b>Prodotto somministrato</b>		<b>Intervallo minimo</b>
<b>primo</b>	<b>secondo</b>	
Preparati con Ig.	Antigeni inattivati	Nessuno
Antigeni inattivati	Preparati con Ig.	Nessuno
Preparati con Ig.	Antigeni vivi	Dose-correlato (2) e (3)
Antigeni vivi	Preparati con Ig.	2 settimane

Note:

- (1) Prodotti ematici contenenti quantità notevoli di immunoglobuline, comprese immunoglobuline per uso intramuscolare ed endovenoso, globuline iperimmuni specifiche (immunoglobuline antiepatite B, antitetano, antivaricella - zoster e antirabbia), sangue intero, globuli rossi concentrati, plasma e prodotti piastrinici.
- (2) I vaccini OPV, febbre gialla, e antitifo orale Ty21a fanno eccezione a queste raccomandazioni. Questi vaccini vivi ed attenuati possono essere somministrati in ogni momento, prima, dopo o contemporaneamente ai prodotti contenenti immunoglobuline senza riduzione sostanziale della risposta anticorpale.
- (3) La durata dell'interferenza dei preparati di immunoglobuline con la risposta immunitaria nei confronti del vaccino per il morbillo e la varicella è dose relativa (vedi Tabella 7)



Gli intervalli raccomandati tra la somministrazione dei vari prodotti ematici e i vaccini antimorbillo e varicella sono riportati in Tabella 4. Se viene somministrata una dose di vaccino vivo parenterale (eccetto il vaccino della febbre gialla) dopo un prodotto contenente anticorpi ma ad un intervallo minore rispetto a quello raccomandato, il vaccino dovrebbe essere ripetuto a meno che un test sierologico indichi che ci sia stata risposta al vaccino. La dose da ripetere o il test sierologico dovrebbero essere effettuati dopo l'intervallo indicato per i prodotti che contengono immunoglobuline. (Tabella 4).

Anche se gli anticorpi acquisiti passivamente possono interferire con la risposta al vaccino della rosolia, non è stato dimostrato che la bassa dose di anticorpi anti-Rho(D) somministrati nel postpartum alle donne riduca la risposta al ceppo RA27/3 della vaccino rosolia. Poiché è molto importante che le donne in età fertile siano protette per la rosolia, non deve essere ritardata la somministrazione post-partum alle donne suscettibili del vaccino antirosolia o MPR in conseguenza della somministrazione delle globuline anti-Rho(D) o di un qualsiasi altro prodotto di origine ematica durante l'ultimo trimestre di gravidanza o al momento del parto. Queste donne dovrebbero essere vaccinate subito dopo il parto e, se possibile, testate dopo 3 mesi o più per verificare l'immunità contro la rosolia e, se necessario, contro il morbillo.

Si può verificare una interferenza se dopo la somministrazione del vaccino MPR o di uno dei suoi componenti singoli o del vaccino antivaricella, risulta necessario somministrare un prodotto contenente anticorpi. Di solito i vaccini vivi si replicano e stimolano il sistema immunitario durante le prime 2 settimane dopo la vaccinazione. Perciò, se l'intervallo tra la somministrazione di uno di questi vaccini e la somministrazione di un prodotto contenente anticorpi è inferiore a 14 giorni, la vaccinazione dovrebbe essere ripetuta dopo l'intervallo raccomandato (Tabella 3 e 4), a meno che un test sierologico indichi che sono stati prodotti gli anticorpi.

E' disponibile un prodotto con anticorpi monoclonali di tipo *umanizzati* (palivizumab) per prevenire l'infezione da virus respiratorio sinciziale nei neonati e bambini. Questo prodotto contiene solo anticorpi contro il virus respiratorio sinciziale; quindi non interferisce con la risposta immune dei vaccini vivi o inattivati.

### **Vaccini inattivati**

I prodotti contenenti anticorpi interferiscono meno con i vaccini inattivati, tossoidi, ricombinati, polisaccaridici, rispetto ai vaccini vivi. Perciò, la somministrazione di vaccini inattivati o tossoidi simultanea o con un qualsiasi intervallo di tempo prima o dopo prodotti contenenti immunoglobuline non dovrebbe alterare sostanzialmente lo sviluppo di una risposta anticorpale protettiva (Tabella 3). I vaccini e le preparazioni contenenti immunoglobuline devono essere somministrati in siti differenti usando le dosi standard raccomandate. Non è indicato né raccomandato aumentare il volume della dose o il numero delle somministrazioni.

**Tabella 4. INTERVALLI SUGGERITI TRA LA SOMMINISTRAZIONE DI PREPARATI DI IMMUNOGLOBULINE PER VARIE INDICAZIONI E VACCINI CONTRO IL MORBILLO E LA VARICELLA (1)**

Preparazione/Indicazione	Dose	Intervallo
IG Tetano	250 unità (10 mg IgG/Kg) IM	3
IG Epatite A		
profilassi contatti	0.02 ml/Kg (3.3mg IgG/Kg) IM	3
viaggi all'estero	0.06 ml/Kg (10 mg IgG/Kg) IM	3
IG Epatite B	0.06 ml/Kg (10 mg IgG/Kg) IM	3
IG Rabbia	20 IU/Kg (22 mg IgG/Kg) IM	4
IG Varicella	125 unità/10Kg(20-40 mg IgG/Kg) IM (massimo 625 unità)	5
IG Morbillo		
normali contatti	0.25 ml/Kg (40 mg IgG/Kg) IM	5
contatti immuno- compromessi	0.50 ml/Kg (80 mg IgG/Kg) IM	6
Trasfusioni di sangue globuli rossi (GR), lavati	10 ml/Kg (trascurabile IgG/Kg) EV	0
GR, addizionati di sali di adenina	10 ml/Kg (10mg IgG/Kg) EV	3
GR concentrati (Hct 65%) (2)	10 ml/Kg (60mg IgG/Kg) EV	6
sangue intero (Hct 35-50%) (2)	10 ml/Kg (80-100 IgG/Kg) EV	6
prodotti piastrini plasmatici	10 ml/Kg (160 mg IgG/Kg) EV	7
IG antiCitomegalov.	massimo 150 mg/Kg EV	
Terapia sostitutiva della immunodeficienza umorale (3)	300-400 mg/Kg IV (3)(come IGIV)	8
Trattamento di		
PTI (4)	400 mg/Kg IV (come IGIV)	8
PTI	1000 mg/Kg IV (come IGIV)	10
Malattia di Kawasaki	2 gr/Kg IV (come IGIV)	11

(1) Questa tabella non è stata intesa per determinare le corrette indicazioni e il dosaggio per l'uso delle preparazioni di immunoglobuline. Persone non vaccinate possono non essere completamente protette contro il morbillo durante l'intero intervallo suggerito e dosi addizionali di immunoglobuline e/o di vaccino antimorbillo possono essere indicate dopo esposizioni a morbillo. La concentrazione di anticorpi antimorbillo in una preparazione di immunoglobuline può variare a seconda del lotto. Anche la clearance anticorpale, dopo una dose di immunoglobuline, può essere variabile. Gli intervalli raccomandati sono stati estrapolati considerando una emivita stimata di 30 giorni per anticorpi iniettati e da una interferenza osservata con la risposta immunitaria al vaccino antimorbillo per 5 mesi dopo una dose di 80 mg IgG/Kg.

(2) Assumendo una concentrazione di IG sieriche di 16 mg/ml.

(3) Le vaccinazioni antimorbillo e antivaricella sono raccomandate per bambini con infezione da HIV asintomatici o lievemente sintomatici, ma è controindicata per persone con severa immunosoppressione da HIV o da qualsiasi altro disordine immunodepressivo.

(4) PTI: porpora trombotica trombocitopenica

## INTERCAMBIABILITÀ DI VACCINI DI DITTE DIFFERENTI

I vaccini prodotti da più aziende diverse si differenziano rispetto al tipo di antigene, alla quantità, alla formulazione (stabilizzanti, conservanti, ecc.).

I dati disponibili indicano che i bambini che ricevono dosi sequenziali di differenti vaccini Hib, epatite B ed epatite A, producono una risposta anticorpale soddisfacente dopo il ciclo primario completo. Tutte le marche dei vaccini Hib, epatite B ed epatite A sono intercambiabili tra di loro.

Se vengono somministrati prodotti differenti di vaccino coniugato Hib, per il ciclo primario di vaccinazione nei neonati sono considerate sufficienti tre dosi. Dopo il ciclo primario può essere usato un qualsiasi vaccino coniugato Hib per la dose booster a 12-18 mesi.

I dati sull'uso di vaccini DTaP di aziende diverse nel ciclo primario di tre dosi della vaccinazione antipertosse sono limitati riguardo a sicurezza, immunogenicità ed efficacia. I dati di uno studio indicano che, per le prime tre dosi del ciclo DTaP, una o due dosi di Tripedia ® (prodotto dalla Aventis Pasteur) seguite da Infanrix ® (prodotto dalla GlaxoSmithKline) per le dosi rimanenti, è comparabile a tre dosi di Tripedia ® riguardo alla immunogenicità misurata con gli anticorpi anti difterite, tetano, tossina pertossica ed emoagglutinina filamentosa. Comunque, in assenza di un chiaro correlato sierologico di protezione contro la pertosse, la rilevanza di questi dati sulla protezione contro la pertosse non è chiara. Per tutte le dosi del ciclo di vaccinazione contro la pertosse ogni qualvolta sia possibile deve essere utilizzato il vaccino di una stessa ditta. Tuttavia, se non si conosce o non è disponibile il tipo di vaccino DTaP somministrato al bambino nelle dosi precedenti, qualsiasi tipo di vaccino DTaP può essere usato per continuare o completare il ciclo, senza rinviare la vaccinazione.

### **SCHEDULA VACCINALE SCADUTA**

Si consiglia a chi vaccina di somministrare i vaccini, per quanto possibile, secondo gli intervalli raccomandati. Comunque, intervalli tra le dosi più lunghi rispetto a quelli raccomandati non riducono il titolo anticorpale finale, anche se la protezione può non essere assicurata fino a che non siano stati somministrate tutte le dosi raccomandate.

Non è necessario iniziare da capo il ciclo di vaccinazione o somministrare dosi in più di vaccino se c'è stata una interruzione del ciclo di vaccinazione.

### **STATO VACCINALE NON CONOSCIUTO O INCERTO**

Chi somministra vaccini incontra spesso persone che non hanno una adeguata documentazione sulle vaccinazioni ricevute. Chi vaccina dovrebbe accettare solo registrazioni scritte e datate come prova di vaccinazione. Ad eccezione del vaccino antipneumococco polisaccaride, non deve essere accettata l'autodichiarazione di vaccinazione senza una documentazione scritta. Anche se le vaccinazioni non devono essere rinviate se non si possono trovare i dati, dovrebbe essere fatto comunque un tentativo per cercare i dati mancanti contattando il precedente servizio sanitario e valutando nella documentazione personale dell'interessato. Se non si possono trovare i dati di vaccinazione, queste persone dovrebbero essere considerate suscettibili e dovrebbero iniziare la scheda vaccinale appropriata per età. Per alcuni antigeni (morbillo, parotite, rosolia, varicella, tetano, difterite, epatite A, epatite B e poliovirus) una alternativa alla vaccinazione è la ricerca sierologica degli anticorpi (vedi "Vaccinazione e adozioni internazionali").

## CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI

Le controindicazioni e le precauzioni individuano quelle situazioni nelle quali i vaccini non devono essere somministrati. La maggior parte delle controindicazioni e precauzioni sono temporanee e le vaccinazioni possono essere somministrate più avanti. Una controindicazione è una condizione nel ricevente che aumenta il rischio di gravi reazioni avverse. Un vaccino non deve essere somministrato se è presente una controindicazione. Per esempio la somministrazione del vaccino contro l'influenza in una persona con anafilassi alle proteine dell'uovo può determinare una grave patologia o la morte nel ricevente.

Sono stati individuati gli standard nazionali per la pratica vaccinale dei bambini con le vere controindicazioni e precauzioni alle vaccinazioni (Tabella 5). L'unica vera controindicazione valida per tutti i vaccini è una storia di grave reazione allergica a una dose precedente di vaccino o a un costituente di un vaccino (eccetto il caso che il ricevente sia stato desensibilizzato). Le persone gravemente immunocompromesse non devono ricevere vaccini vivi. I bambini che hanno presentato encefalopatia entro 7 giorni dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino antidifterite, tetano e pertosse a cellule intere (DTP) o DTaP non riconducibile ad altra causa identificata non devono ricevere altre dosi di vaccino contenente la pertosse. A causa del rischio teorico per il feto, le donne in stato di gravidanza non devono ricevere vaccini con virus vivi attenuati (vedi Vaccinazione Durante la Gravidanza).

Una precauzione è una condizione nel ricevente che può aumentare il rischio di gravi reazioni avverse o che può compromettere la capacità del vaccino a stimolare l'immunità (per esempio, somministrazione del vaccino antimorbillo ad una persona con anticorpi passivi contro il morbillo a seguito di una trasfusione di sangue). La persona potrebbe avere un danno o una reazione più grave rispetto a quella attesa; tuttavia il rischio che questo accada è minore rispetto ad una controindicazione. Di norma, in presenza di precauzioni la vaccinazione dovrebbe essere rinviata. Comunque la vaccinazione può essere indicata anche in presenza di una precauzione se i benefici della protezione dovuta al vaccino sono maggiori rispetto al rischio di una reazione avversa. Per esempio, dovrebbe essere posta attenzione nella vaccinazione con DTaP di un bambino che ha accusato entro 48 ore da una precedente dose di DTP o DTaP febbre  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ; pianto persistente e inconsolabile per più di 3 ore; collasso o stato simil-shock; o convulsioni entro 3 giorni da una dose precedente di DTP o DTaP. Tuttavia potrebbe essere considerata l'opportunità di somministrare un vaccino contenente pertosse se il rischio di contrarre la pertosse è particolarmente alto (per esempio, durante una epidemia di pertosse). La presenza di una malattia acuta moderata o grave con o senza febbre rappresenta una condizione di precauzione alla somministrazione di tutti i vaccini. Altre precauzioni sono elencate in Tabella 5.

I medici e altro personale sanitario possono ritenere erroneamente alcune circostanze o condizioni delle vere controindicazioni o precauzioni alle vaccinazioni. Questi errori comportano opportunità perse di somministrazione di vaccini raccomandati. Similmente, i medici e gli altri operatori sanitari possono non conoscere le vere controindicazioni e precauzioni e somministrare un vaccino quando, invece, dovrebbe essere evitato. Ciò può determinare un aumento del rischio di gravi reazioni avverse a vaccino. Condizioni ritenute spesso inappropriatamente delle controindicazioni sono elencate in questo rapporto (Tabella 5). Tra le più comuni ci sono la diarrea e le affezioni lievi del tratto respiratorio alto (compresa l'otite media) con o senza febbre, lievi o moderate reazioni locali a precedenti dosi di vaccino, terapia antibiotica in corso e la fase di convalescenza di malattie acute.

La decisione di somministrare o rimandare la vaccinazione a causa di una malattia acuta, in atto o recente, dipende dalla gravità dei sintomi e dalla etiologia della malattia. Tutti i vaccini possono essere somministrati a persone con lievi malattie acute (per esempio, diarrea o lieve infezione del tratto respiratorio alto con o senza febbre). Alcuni studi hanno evidenziato che non vaccinare i bambini con malattie lievi può compromettere seriamente i risultati dell'impegno per le

vaccinazioni. Per le persone di cui la compliance alle cure mediche non è sicura è fondamentale utilizzare ogni occasione utile per le vaccinazioni.

La maggior parte degli studi confermano la sicurezza e l'efficacia dei vaccini somministrati a persone con malattie lievi. Per esempio, negli Stati Uniti più del 97% dei bambini con lievi affezioni producono anticorpi contro il morbillo dopo la vaccinazione. Solo uno studio limitato ha riportato un basso tasso di sieroconversione (79%) verso la componente morbillo del vaccino MPR nei bambini con lieve affezione affebbrile delle alte vie respiratorie. Perciò, le vaccinazioni non dovrebbero essere rinviate per la presenza di lievi affezioni delle vie respiratorie o di altre malattie acute con o senza febbre.

Le persone con malattie moderate o gravi dovrebbero essere vaccinate non appena hanno superato la fase acuta. Questa precauzione evita di sovrapporre reazioni avverse del vaccino alla malattia in atto o di attribuire erroneamente una manifestazione della malattia in corso al vaccino.

La visita medica e la misurazione della temperatura sistematiche non rappresentano prerequisiti necessari per la vaccinazione dei neonati e bambini che appaiono in buona salute. Chiedere al genitore o al tutore se il bambino è ammalato e quindi posticipare la vaccinazione per quelli con malattie moderate o gravi o procedere con la vaccinazione se non ci sono controindicazioni è una procedura corretta nei programmi di vaccinazione dell'infanzia.

Una storia familiare di convulsioni o altri disturbi del sistema nervoso centrale non è una controindicazione alla somministrazione del vaccino antipertosse o di altri vaccini. E' prudente, invece, rinviare la vaccinazione antipertosse nei bambini con una storia di convulsioni fino a che lo stato neurologico del bambino non sia stato ben valutato. Il vaccino antipertosse non deve essere somministrato ai bambini con malattie neurologiche evolutive fino a che non venga instaurato un regime terapeutico e la situazione non si sia stabilizzata.

**Tabella 5. Guida alle controindicazioni e alle precauzioni nell'uso dei vaccini**

VACCINO	Controindicazioni Vere	Precauzioni	False Controindicazioni
Per tutti i vaccini in uso compreso: DTaP, DT, Td, IPV, MPR, Hib, Epatite A, Epatite B, Varicella, Pneumococco, Influenza	Importanti reazioni allergiche (es. anafilassi ) dopo una precedente somministrazione di vaccino. Importanti reazioni allergiche (es. anafilassi ) a un componente del vaccino.	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre	Malattia acuta di grado lieve, con o senza febbre. Lieve o moderata reazione locale ( es. edema, rossore, dolore ); febbre di grado lieve o moderato dopo una precedente somministrazione. Mancanza di un precedente esame obiettivo in soggetti in apparente buona salute. Terapia antibiotica in corso. Periodo di convalescenza di malattia. Nascita prematura ( fa eccezione l'epatite B che dovrebbe essere rinviata nei nati sotto i 2000 gr. di peso se la madre è HBsAg negativa). Recente esposizione ad una malattia infettiva Storia di allergia alla Penicillina, altre allergie non a vaccini, parenti con allergie, soggetti in immunoterapia desensibilizzante con estratti allergenici.
DTaP	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino. Encefalopatia (es. coma, diminuzione del livello di coscienza, convulsioni prolungate) entro 7 giorni dalla somministrazione di una precedente dose di DTP o DTaP. Malattia neurologica evolutiva, compreso gli spasmi infantili, l'epilessia non controllata, encefalopatia progressiva: rimandare la somministrazione di DTaP fino a che lo stato neurologico è stato chiarito e il quadro stabilizzato	Febbre > 40,5°C entro le 48 ore successive a precedente somministrazione di DTP o DTaP. Collasso o stato di simil-shock ( episodio di ipotonia – iporesponsività) entro 48 ore dalla precedente somministrazione di DTP o DTaP. Convulsioni entro 3 giorni dalla somministrazione di una precedente dose di DTP o DTaP (I bambini con una storia personale o familiare di convulsioni potrebbero ricevere al tempo della vaccinazione con DTaP e successivamente ogni 4-6 ore, per 24 ore, dosi appropriate di antipiretico così da ridurre la possibilità di febbre postvaccinale). Pianto persistente e inconsolabile della durata ≥3 ore entro le 48 ore successive alla somministrazione di una precedente dose di DTP o DTaP. Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	Temperatura febbrile < 40,5 °C, agitazione o lieve sonnolenza dopo una precedente dose di DTP o DTaP. Storia familiare di convulsioni (I bambini con una storia personale o familiare di convulsioni possono ricevere al momento della vaccinazione con DTaP e successivamente ogni 4-6 ore, per 24 ore, dosi appropriate di antipiretico così da ridurre la possibilità di febbre postvaccinale). Storia familiare di SIDS. Storia familiare di un evento avverso dopo somministrazione di DTP o DTaP. Patologia neurologica stabilizzata ( es. paralisi cerebrale infantile, convulsioni ben controllate, ritardo dello sviluppo )
VACCINO	Controindicazioni Vere	Precauzioni	False Controindicazioni

DT , Td	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino.	Sindrome di Guillain-Barrè entro 6 settimane dopo una precedente dose di vaccino contenente il tossoide tetanico. Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	
IPV	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino.	Gravidanza. Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	
MMR MMR e Varicella possono essere somministrati nella stessa seduta: Altrimenti vanno separati da almeno 28 giorni.	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino. Gravidanza. Grave immunodeficienza - es. tumori del sistema ematopoietico o solidi, immunodeficienze congenite, terapia immunosoppressiva a lungo termine ( si considera immunosoppressiva la terapia con steroidi se > alle 2 settimane, con assunzione di 20 mg al giorno oppure 2 mg/Kg di prednisone o equivalente ), AIDS gravemente sintomatico	Recente ( < 11 mesi ) somministrazione di prodotti ematici contenenti anticorpi . L'intervallo preciso dipende dal prodotto usato. Storia di trombocitopenia o porpora trombocitopenica. Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	Positività al test tubercolinico. Contemporanea effettuazione del test tubercolinico (La vaccinazione antimorbillosa può temporaneamente ridurre la reattività tubercolinica, se non effettuato assieme il test, va posticipato a 4 settimane dopo la vaccinazione. In caso di urgenza il test può essere effettuato tenendo conto però che la risposta può essere ridotta dal vaccino ). Allattamento. Gravidanza della madre o di altro parente o contatto familiare. Il soggetto da vaccinare sia una donna in età fertile. Immunodeficienza di un familiare o di un contatto familiare. AIDS asintomatico o lievemente sintomatico Allergia alle uova
HIB	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino. Età < 6 settimane	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	
Epatite B	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino.	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre. Peso del bambino < 2.000 grammi (se la madre è HbsAg negativa)	Gravidanza. Malattia autoimmune ( es. LES o artite reumatoide).

--	--	--	--

<b>VACCINO</b>	<b>Controindicazioni Vere</b>	<b>Precauzioni</b>	<b>False Controindicazioni</b>
Epatite A	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino.	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre. Gravidanza	
Varicella	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino. Riduzione della immunità cellulare. Gravidanza	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre. Recente ( < 11 mesi ) somministrazione di prodotti ematici contenenti anticorpi . L'intervallo preciso dipende dal prodotto usato.	Gravidanza della madre o di altro parente o contatto familiare. Immunodeficienza di un familiare o di un contatto familiare. AIDS asintomatico o lievemente sintomatico Immunodeficienza umorale ( es. agammaglobulinemia )
Pneumococco Coniugato	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino.	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	
Influenza	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino, compreso le proteine dell'uovo.	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	Non grave allergia ( es. contatto ) al latex o al timerosal. Contemporanea somministrazione di Coumadina o Aminofillina
Pneumococco Polisaccaridico	Importante reazione allergica a una dose precedente del vaccino o a uno dei componenti del vaccino.	Malattia acuta di grado medio o grave, con o senza febbre.	



# **SOMMINISTRAZIONE DEI VACCINI**

## **CONTROLLO DELLE INFEZIONI E TECNICA STERILE**

Le persone che somministrano i vaccini dovrebbero seguire necessariamente delle precauzioni per minimizzare i rischi di diffusione di malattie. Le mani devono essere lavate con sapone ed acqua o pulite con una salvietta disinfettante a base di antisettico alcolico tra un paziente e l'altro. Non sono necessari i guanti quando si somministrano i vaccini, a meno che non ci sia il rischio che il personale che somministra i vaccini venga a contatto con liquidi organici potenzialmente infetti o abbia delle ferite sulle mani. Le siringhe e gli aghi usati per le iniezioni devono essere sterili e a perdere per minimizzare il rischio di contaminazione. Per ciascuna iniezione devono essere usati aghi e siringhe nuove. Non è necessario cambiare l'ago tra l'aspirazione del vaccino dalla fiala e l'iniezione al paziente. Vaccini diversi non devono essere mai mischiati nella stessa siringa a meno che non sia espressamente specificato.

Gli aghi a perdere e le siringhe devono essere eliminati in contenitori non forabili ed etichettati per prevenire punture accidentali o il loro riutilizzo. Aghi sicuri o sistemi di iniezione senza ago possono ridurre il rischio di incidenti e dovrebbero essere usati ogni volta che sono disponibili (vedi "Regole di sicurezza occupazionale").

## **VIE DI INIEZIONE E LUNGHEZZA DEGLI AGHI RACCOMANDATE**

Le vie di somministrazione sono raccomandate dai produttori per ogni prodotto immunobiologico. Deviazioni rispetto alle raccomandazioni sulle vie di somministrazione possono ridurre l'efficacia del vaccino o aumentare le reazioni avverse locali. I prodotti immunobiologici iniettabili devono essere somministrati quando è bassa la probabilità di danni locali di tipo neurologico, vascolare o tessutale. I vaccini che contengono adiuvanti devono essere iniettati nel muscolo; se somministrati per via intradermica o sottocutanea possono causare irritazione locale, indurimento, decolorazione della pelle, infiammazione e granulomi.

### **Iniezioni sottocutanee**

In genere le iniezioni sottocutanee sono somministrate con un angolo di 45 gradi nella coscia dei bambini con meno di 12 mesi e nella area superiore-esterna del tricipite nei bambini di 12 mesi e più. Le iniezioni sottocutanee possono essere somministrate, se necessario, nell'area superiore-esterna del tricipite in un neonato. Per le iniezioni sottocutanee devono essere usati aghi lunghi 1,6 cm (5/8 di pollice) e di calibro 23-25 gauge

### **Iniezioni muscolari**

Le iniezioni intramuscolari vengono somministrate con un angolo di 90 gradi nella zona anterolaterale della coscia o nel muscolo deltoide del braccio. La natica non deve essere usata per la somministrazione dei vaccini a causa del possibile rischio di danni al nervo sciatico. Inoltre, le iniezioni nella natica sono associate con una diminuzione della immunogenicità dei vaccini antiepatite B e antirabbico negli adulti presumibilmente perché l'iniezione può essere effettuata inavvertitamente nel sottocutaneo o nel tessuto adiposo profondo.

Per tutti i vaccini intramuscolari l'ago deve essere abbastanza lungo da raggiungere la massa muscolare e da evitare che il vaccino si diffonda nel tessuto sottocutaneo, ma non così lungo da raggiungere strutture neurovascolari o ossee profonde.

Il personale vaccinatore deve familiarizzare con le sedi anatomiche dove vanno iniettati i vaccini. Scelte individuali sulla misura dell'ago e sul sito di iniezione possono essere effettuate in base all'età, al volume da somministrare, alla grandezza del muscolo e a quanto profondamente la sostanza deve essere iniettata.

Sebbene alcuni esperti di vaccinazioni consiglino l'aspirazione (cioè tirare su lo stantuffo della siringa prima della iniezione), non ci sono dati che documentano la necessità di questa procedura.

Se con l'aspirazione si evidenzia sangue nel mozzo dell'ago, l'ago deve essere estratto e deve essere usato un altro sito.

**Bambini con meno di 12 mesi.** Nella maggior parte dei bambini la parte anterolaterale della coscia presenta la maggior quantità di massa muscolare ed è perciò raccomandata come sito di iniezione. Nella maggior parte dei casi è sufficiente un ago lungo 2,2-2,5 cm (7/8-1 pollice) e di calibro 22-25 *gauge* per penetrare il muscolo della coscia di un bambino.

**Bambini e ragazzi (persone di età compresa tra i 12 mesi e i 18 anni).** Può essere usato il muscolo deltoide se la massa muscolare è adeguata. La lunghezza dell'ago può variare tra i 22 e i 25 *gauge* di calibro e tra 2,2 cm e 2,5-3,2 cm (7/8 e 1e1/4 di pollice) in base alla grandezza del muscolo. Per i bambini più piccoli, può essere usata anche la parte anterolaterale della coscia, ma l'ago deve essere più lungo, in genere 2,5 cm (1 pollice).

**Adulti (persone con più di 18 anni).** Per gli adulti di routine è raccomandato il muscolo deltoide. Può essere usata anche la parte anterolaterale della coscia. La grandezza dell'ago suggerita è 2,5-3,8 cm (1-1 e 1/2 pollice) e di 22-25 *gauge* di calibro.

### **Iniezioni intradermiche**

Le iniezioni intradermiche vengono di solito somministrate sulla superficie volare dell'avambraccio. Con l'angolo obliquo rivolto dal basso verso l'alto deve essere inserito nell'epidermide un ago lungo da 1 a 2 cm (da 3/8 a 3/4 di pollice) e 25-27 *gauge* di calibro con un angolo parallelo all'asse lungo dell'avambraccio. L'ago deve essere inserito così da penetrare obliquamente la cute e la soluzione iniettata deve formare un piccolo ponfo. Per la piccola quantità di antigene usata nell'iniezione intradermica bisogna cercare di non iniettare il vaccino nel sottocute in quanto può derivarne una risposta immunologica non ottimale.

### **VACCINAZIONI MULTIPLE**

Se devono essere somministrati contemporaneamente due o più vaccini o un vaccino e una preparazione di immunoglobuline, devono essere usate sedi differenti. Se due o più iniezioni devono essere effettuate in uno stesso arto, la coscia è generalmente il sito da preferire perché è la più grande massa muscolare; le iniezioni devono essere ben distanziate (2,5 cm o più) così che ogni eventuale reazione locale può essere differenziata. Per i bambini più grandi e adulti, quando necessario, può essere usato il muscolo deltoide per iniezioni intramuscolari multiple. La sede di ciascuna iniezione dovrebbe essere registrata nella scheda personale.

### **INIETTORI A PRESSIONE**

Gli iniettori a pressione (J.I.) sono dispositivi privi di ago che veicolano soluzioni medicate attraverso un'apertura filiforme con un getto ad alta pressione, che passa attraverso la pelle e somministra farmaci o vaccini in sede intradermica, sottocutanea o intramuscolare (64, 65). L'attenzione crescente alla tecnologia di iniezione ad alta pressione come alternativa all'iniezione convenzionale con aghi è il risultato dei recenti tentativi di ridurre la frequenza delle punture accidentali negli operatori sanitari (66) e di superare il riuso improprio e il riciclo di aghi e siringhe nei Paesi in via di sviluppo (67-69). Gli iniettori a pressione sono ritenuti sicuri ed efficaci per la somministrazione di diversi vaccini vivi e inattivati contro malattie virali e batteriche (69). La risposta immunitaria ottenuta è normalmente equivalente e in qualche caso migliore rispetto a quella che si ha con le iniezioni ad ago. Tuttavia le reazioni di tipo locale (es. rossore, tumefazione, dolore, sanguinamento ed ecchimosi nel sito di iniezione) possono essere più frequenti con i vaccini somministrati con iniettori a pressione, rispetto all'utilizzo di aghi tradizionali (65, 69). Alcuni iniettori a pressione sono stati utilizzati quando un elevato numero di persone doveva essere vaccinato in tempi rapidi, e d'altra parte vi era scarsa disponibilità del personale e dell'occorrente per farlo con i sistemi tradizionali. Questi dispositivi ad alta resa consentono di vaccinare consecutivamente più pazienti attraverso lo stesso orifizio, il medesimo tragitto del fluido e la stessa

camera dosata che viene riempita in modo automatico attraverso fiale collegate e contenenti ciascuna 50 dosi. A partire dal 1950 questi dispositivi sono stati utilizzati su larga scala tra le reclute e per campagne vaccinali di massa finalizzate al controllo ed eradicazione di varie malattie trasmissibili. (64). E' stata documentata un'epidemia di epatite B in soggetti sottoposti a iniezioni con J.I. multipli. (70, 71). Le successive indagini di laboratorio eseguite e ricerche su cavia dimostrarono che questo tipo di dispositivi potevano venire contaminati con materiale ematico (69, 72, 73). Non esistono allo stato attuale dispositivi di questo tipo approvati negli Stati Uniti e utilizzabili nel corso di campagne di vaccinazione. Sono in corso vari tentativi e ricerche finalizzate allo sviluppo di un dispositivo multiplo J.I. che utilizza un sistema con cartuccia a perdere e con il quale è impedito il riutilizzo di qualsiasi componente non sterile sia con il fluido farmacologico che con il sangue del paziente. Fino a quando un simile dispositivo non sarà, una volta registrato, reso disponibile, l'utilizzo dei congegni J.I. a somministrazione multipla esistenti dovrebbe essere limitato. L'impiego andrebbe preso in considerazione nei casi in cui il rischio teorico di insorgenza di una malattia a trasmissione ematica è controilanciato dai vantaggi di poter attuare una rapida vaccinazione, in presenza di scarsità di personale e di fronte a gravi minacce infettive (es. pandemia influenzale o emergenza di bioterrorismo); inoltre nei casi in cui l'utilizzo delle siringhe e degli aghi convenzionali espone ad un rischio di infezioni iatrogene od occupazionali. Gli operatori sanitari dovrebbero, prima di utilizzare in questo tipo di emergenze tali dispositivi automatici, chiedere la consulenza degli organismi sia locali che nazionali o internazionali che hanno fatto esperienza nel loro impiego.

Intorno agli anni 90 è stato introdotto un iniettore caratterizzato da più bassa velocità di iniezione e provvisto da cartuccia ricambiabile che serve da contenitore della dose e insieme da apertura (69). Prevedendo la possibilità di nuove cartucce sterili da utilizzare per ogni singolo paziente, questo dispositivo eliminerebbe i timori appena espressi sulla sicurezza degli iniettori multipli. Il loro utilizzo è possibile, tenendo conto delle istruzioni indicanti la somministrazione intradermica, sottocutanea o intramuscolare.

## **METODI IDONEI AD ALLEVIARE I DISTURBI E IL DOLORE ASSOCIATI ALLA VACCINAZIONE.**

Alcuni modi per il bambino e distrarlo (es. con la musica o cercando di scacciare il dolore) possono rivelarsi utili. Si può ottenere la diminuzione del dolore con una azione anestetizzante superficiale attraverso un trattamento con applicazione locale di una emulsione al 5 % di lidocaina – prilocaina o un cerotto medicato a base di anestetico, eseguito 30-60 minuti prima della iniezione. (74, 75). Osservazioni preliminari confermano che tali prodotti non interferiscono con la risposta immune dell'MMR (76). L'emulsione ad uso topico di lidocaina – prilocaina non dovrebbe essere utilizzata nei bambini sotto i 12 mesi di età e in trattamento con farmaci in grado di indurre la formazione di metaemoglobina, per il rischio che si induca metaemoglobinemia (77). L'acetaminofene è stato somministrato nei bambini al fine di ridurre il malessere e la febbre associati a vaccinazione (78). Tale antipiretico può tuttavia indurre la formazione di metaemoglobina e quindi è in grado di interagire con la crema a base di lidocaina – prilocaina, nel caso di utilizzo simultaneo (77). L'ibuprofen e altri antipiretici diversi dall'acetilsalicilato, invece, possono essere utilizzati al bisogno. Anche l'uso di sostanze refrigeranti in spray sono in grado di ridurre il fastidio doloroso associato all'iniezione, con efficacia simile alla crema di lidocaina – prilocaina (79). La somministrazione di bevande zuccherate subito prima dell'iniezione in alcuni bambini ottiene un effetto analgesico e tranquillizzante.

## **PROCEDURE VACCINALI NON STANDARDIZZATE.**

Le raccomandazioni riguardo alla sede, alla via di somministrazione e al dosaggio dei prodotti immunobiologici sono il risultato di trials clinici, dell'esperienza pratica e di considerazioni teoriche. L'ACIP scoraggia vivamente ogni variazione rispetto a quanto è raccomandato sulla via, sulla sede, sul dosaggio e sul numero di dosi previste per ciascun vaccino. Ogni variazione della via

e della sede raccomandate possono determinare una protezione inadeguata. L'immunogenicità del vaccino anti-epatite B antirabbico è considerevolmente più bassa se la somministrazione avviene nella natica anziché nel deltoide. Il vaccino contro l'epatite B somministrato per via intradermica determina un minor tasso di sieroconversione ed un titolo anticorpale anti HbsAg più basso. Il vaccino antirabbico somministrato nel gluteo non può essere considerato efficace e dovrebbe essere ripetuto. Il vaccino dell'epatite B somministrato in altri siti diversi dalla faccia anterolaterale della coscia o del deltoide o per via non intramuscolare, non dovrebbe essere considerato valido e dovrebbe essere ripetuto, a meno che test sierologici non dimostrino che è stata ottenuta un'adeguata risposta. I produttori raccomandano che i vaccini vivi parenterali (es. MPR, varicella o febbre gialla) ed alcuni vaccini inattivati (IPV, antipneumococcico polisaccaridico, vaccino contro l'antrace) siano somministrati per via sottocutanea. E' ammessa anche la somministrazione intramuscolare del vaccino antipneumococcico polisaccaridico e dell'IPV. La risposta a questi vaccini probabilmente non sarà influenzata dalla scelta dell'una o dell'altra via di somministrazione. Non è necessario ripetere le dosi di vaccino somministrate per via intramuscolare invece che per via sottocutanea.

La somministrazione di quantità più piccole di quelle raccomandate (es. dosi split) può determinare una protezione non adeguata. L'impiego di quantità maggiori della dose raccomandata può essere rischioso perché determina una concentrazione eccessiva locale o sistemica dell'antigene o di altri componenti del vaccino. Non è approvato né raccomandato l'uso di dosi multiple ma ridotte, che insieme equivalgono alla dose piena immunizzante, né l'uso di dosi più piccole e suddivise. L'utilizzo di qualsiasi vaccino in dose inferiore a quella standard non dovrebbe essere considerato valido e la persona dovrebbe essere rivaccinata in rapporto alla sua età, a meno che i test sierologici non dimostrino che è stata ottenuta una risposta efficace.

## **LA PREVENZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE**

I vaccini sono diretti a produrre un'immunità attiva verso specifici antigeni. Una reazione avversa rappresenta un evento imprevisto che si manifesta dopo una vaccinazione ed è estraneo all'obiettivo primario di produrre una risposta immunitaria. Le reazioni avverse sono anche chiamate effetti collaterali del vaccino.

Tutti i vaccini possono causare reazioni avverse (82). Le reazioni avverse ai vaccini vengono classificate in tre categorie: locali, sistemiche e di tipo allergico. Le reazioni locali sono generalmente le meno severe e le più frequenti. Le reazioni sistemiche (es. la febbre) avvengono con minor frequenza rispetto a quelle locali. Le reazioni allergiche severe (es. anafilassi) sono le più gravi e le meno frequenti. Le reazioni avverse severe sono rare.

Il sistema per prevenire la maggior parte delle reazioni avverse severe è rappresentato dallo screening. Chi somministra un vaccino dovrebbe prima selezionare i pazienti indagando sulle controindicazioni e assumendo le relative precauzioni. Sono stati preparati e resi disponibili da parte dei programmi di vaccinazione di alcuni Paesi e da altre fonti (es. Immunization Action Coalition su <http://www.immunize.org>) alcuni questionari per lo screening standardizzato.

Le reazioni allergiche severe dopo vaccinazione sono rare. Tuttavia tutti i medici ed ogni altro operatore sanitario che somministra vaccini dovrebbero avere a disposizione i presidi per il trattamento dell'emergenza delle persone che presentano una reazione anafilattica. Tutti gli addetti alle vaccinazioni dovrebbero avere una buona familiarità con il piano operativo dell'emergenza ed essere accreditati nella rianimazione cardiopolmonare. Dopo una vaccinazione può intervenire una sincope (reazione vaso-vagale o vasopressoria) e ciò è più comune tra gli adolescenti o i giovani adulti.

Nel periodo dal 1990 all'agosto 2001 un totale di 2269 segnalazioni al VAERS furono catalogate come sincopi. Il 40 % di questi episodi furono segnalati tra persone di età compresa tra 10 – 18 anni (CDC, dati non pubblicati, 2001). Approssimativamente nel 12 % degli episodi segnalati di sincope seguì un ricovero ospedaliero, per un qualche danno o per l'indicazione medica. Sono stati riportati, in conseguenza di episodi sincopali dopo vaccinazione, esiti gravi compresa la frattura cranica e l'emorragia cerebrale. Una revisione pubblicata degli episodi di sincope dopo vaccinazione riporta

che il 63 % di tali episodi accadde nei primi 5 minuti dopo la vaccinazione e l'89 % entro 15 minuti dopo la vaccinazione (83). Sebbene gli episodi sincopali non siano frequenti e le reazioni allergiche gravi siano rare, alcuni esperti di vaccinazioni raccomandano che i soggetti siano tenuti, se possibile, in osservazione per 15 – 20 minuti dopo essere stati vaccinati (84). Se si verifica una sincope, i pazienti dovrebbero essere tenuti in osservazione fino a che i sintomi non si risolvono.

### **GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE ACUTE**

Sebbene le reazioni anafilattiche dopo vaccinazione siano rare, la rapida insorgenza e la loro gravità richiedono che il personale che si occupa di vaccinazioni sia in grado di provvedere alle cure iniziali in caso di sospetta anafilassi. Dovrebbero essere disponibili per l'uso immediato l'epinefrina e la strumentazione per il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

L'anafilassi normalmente inizia dopo pochi minuti dalla somministrazione del vaccino. L'immediato riconoscimento dei sintomi e l'istituzione rapida della terapia sono fondamentali per prevenire il possibile collasso cardiovascolare.

Se si verificano rossore, edema facciale, orticaria, prurito, edema della bocca o della gola, difficoltà di respirazione o altri segni di anafilassi, il paziente deve essere posto in posizione distesa con le gambe sollevate.

Deve essere somministrata, e ripetuta ogni 10-20 minuti, una soluzione acquosa di epinefrina (1:1000) (84). Una dose di difenidramina idrocloridrato potrebbe arginare la reazione, ma ha un effetto poco immediato. Può essere necessario il mantenimento della pervietà delle vie aeree e la somministrazione di ossigeno. Deve essere disposto l'immediato trasferimento in una struttura di emergenza per le ulteriori valutazioni e cure.

### **PROCEDURE DI SICUREZZA OCCUPAZIONALE**

Le malattie a trasmissione ematica (ad es. l'epatite B e C e l'AIDS ) sono considerate malattie professionali per gli operatori sanitari.

Nel novembre 2000, al fine di ridurre l'incidenza delle punture da ago fra gli operatori sanitari ed il conseguente rischio di malattie ematiche trasmesse dai pazienti, l'ATTO DI SICUREZZA E PREVENZIONE DELLE PUNTURE DA AGO fu trasformato in legge.

L'Atto indirizzò l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration ) rinforzare i propri standard sui patogeni a trasmissione ematica.

Questi standard furono revisionati e divennero effettivi nell'APRILE 2001 (66).

Le procedure federali prevedono che i dispositivi iniettivi di sicurezza ( es. le siringhe con ago di protezione o gli iniettori senza ago) siano usati per vaccinazioni parenterali in tutte le situazioni in cui siano disponibili sul mercato dispositivi appropriati ed in grado di conseguire gli obiettivi clinici prefissati.

Le norme prevedono anche che sia tenuta documentazione sull'incidenza degli infortuni causati da dispositivi medicali taglienti.(eccetto che nei luoghi di lavoro con meno di 10 addetti) e che gli operatori non manageriali siano coinvolti nella valutazione e selezione dei dispositivi di sicurezza da acquistare.

Negli Stati Uniti sono disponibili dispositivi con aghi di protezione o senza aghi che possono soddisfare le norme di sicurezza occupazionale per l'effettuazione di iniezioni parenterali e sono consultabili numerosi siti web.(69, 85-87).

Ulteriori informazioni relative all'implementazione e all'applicazione di tali procedure sono disponibili sul sito web dell' OSHA su **Errore. Il segnalibro non è definito.** .

## **CONSERVAZIONE E MODALITÀ D'USO DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI**

Il mancato rispetto delle indicazioni relative alla conservazione e alle modalità d'uso dei prodotti immunobiologici può ridurne l'efficacia con il risultato di una inadeguata risposta nel ricevente.

Le raccomandazioni inserite nel foglietto informativo della confezione, comprese quelle relative alla ricostituzione del vaccino devono essere scrupolosamente seguite.

Tutte le fasi, dalla produzione alla somministrazione, incidono in parti uguali sulla qualità del vaccino.

Tutti i vaccini devono essere ispezionati alla consegna e monitorati durante lo stoccaggio per assicurarsi che la catena del freddo sia mantenuta. I vaccini devono essere mantenuti alle temperature raccomandate fin dal momento della consegna. Alcuni vaccini (ad esempio MPR, varicella, febbre gialla) sono sensibili all'aumento della temperatura.

Tutti gli altri vaccini sono sensibili al congelamento. Normalmente i vaccini mal conservati non sono distinguibili dai vaccini efficaci. Quando esiste un dubbio relativo alla conservazione di un vaccino gli addetti dovrebbero contattare il produttore. I vaccini che sono stati mal conservati (ad es. vaccini inattivati e tossoidi che sono stati esposti a temperature di congelamento) o che sono scaduti, non dovrebbero essere somministrati. Qualora vaccini mal conservati o scaduti fossero inavvertitamente somministrati, non dovrebbero essere considerati validi almeno che test sierologici non dimostrino una risposta al vaccino.

I vaccini a virus vivi attenuati dovrebbero essere somministrati subito dopo la ricostituzione. Il vaccino antivaricella deve essere somministrato entro 30 minuti dalla ricostituzione, quello della febbre gialla entro 1 ora, l'MPR entro 8 ore dalla ricostituzione. Se non fosse possibile somministrarli entro il periodo di tempo prescritto dalla ricostituzione, i vaccini devono essere scartati.

La maggior parte dei vaccini hanno un aspetto simile dopo essere stati aspirati in siringa. In molti casi in cui inavvertitamente sono stati somministrati vaccini sbagliati la causa era dovuta alla pratica di preriempire le siringhe o di aspirare più dosi di un vaccino in siringhe multiple prima del loro utilizzo immediato.

L' ACIP scoraggia la pratica routinaria di preriempire le siringhe a causa di tali potenziali errori di somministrazione.

Quando deve essere utilizzato un singolo tipo di vaccino (ad es. prima di una campagna di vaccinazione di massa contro l'influenza), può essere accettabile riempire più siringhe prima del loro uso immediato. Deve essere prestata attenzione a garantire il mantenimento della catena del freddo fino al momento della somministrazione del vaccino. Quando le siringhe sono riempite, il tipo di vaccino, numero di lotto, e la data di riempimento devono scrupolosamente essere annotate su ciascuna siringa, e le dosi dovrebbero essere somministrate entro il più breve tempo possibile dal riempimento.

Alcuni vaccini sono distribuiti in fiale multidose. Una volta aperte, le dosi che restano dopo un uso parziale della fiala multidose, possono essere somministrate fino alla data di scadenza impressa sulla fiala o sulla confezione del vaccino, assicurandosi che la fiala sia correttamente stoccata e che non presenti visibili contaminazioni.

## SITUAZIONI PARTICOLARI

### SOMMINISTRAZIONE SIMULTANEA DI FARMACI ANTIMICROBICI E VACCINI

Con limitate eccezioni, l'utilizzo di un antibiotico non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione. I farmaci antimicrobici non hanno alcun effetto sulla risposta ai vaccini vivi attenuati, con l'eccezione del vaccino antitifico vivo orale Ty21a, e non hanno effetto pure su vaccini inattivati, a subunità ricombinanti, polisaccaridici o tossoidi. Il vaccino antitifico Ty21a non dovrebbe essere somministrato nelle 24 ore successive la somministrazione di un qualunque antibiotico (18).

I farmaci antivirali utilizzati per il trattamento o la profilassi dell'infezione da virus influenzale non hanno alcun effetto sulla risposta al vaccino antinfluenzale inattivato (88). I farmaci antivirali attivi contro gli herpesvirus (per es. acyclovir o valacyclovir) potrebbero ridurre l'efficacia del vaccino vivo attenuato contro la varicella. Questi farmaci, se possibile, non dovrebbero essere assunti nelle 24 ore prima della somministrazione del vaccino.

Il farmaco antimalarico meflochina (Lariam, prodotto dai Laboratori Roche) potrebbe influenzare la risposta immunitaria al vaccino antitifico orale Ty21a se venisse assunto contemporaneamente (89, 90). Per minimizzare questo effetto, è consigliabile somministrare il vaccino antitifico orale Ty21a 24 ore prima o dopo una dose di meflochina.

### SCREENING PER LA TUBERCOLOSI E REATTIVITÀ DEL TEST CUTANEO

Il morbillo, gravi infezioni acute o croniche, l'infezione da HIV e la malnutrizione possono produrre uno stato anergico durante il quale il test cutaneo tubercolinico (conosciuto comunemente come test cutaneo con *derivato proteico purificato* [PPD]), potrebbe dare risposte false negative (91-93). Sebbene il vaccino vivo attenuato contro il morbillo possa teoricamente sopprimere la risposta al PPD, il grado di soppressione è probabilmente minore di quello che avviene con l'infezione acuta da virus selvaggio del morbillo. Anche se lo screening di massa dei bambini con PPD non è più raccomandato, è talvolta necessario eseguire il test cutaneo con PPD contemporaneamente alla vaccinazione contro il morbillo (per es. per l'assistenza infantile, l'ammissione a scuola o per motivi sanitari in lavoratori). In tal caso dovrebbero essere considerate le seguenti opzioni:

- ❑ il PPD e il vaccino contro il morbillo possono essere somministrati contemporaneamente. Questa opzione è da preferire in quanto non si interferisce con la lettura della intradermoreazione secondo Mantoux dopo 48-72 ore e si è certi che il soggetto abbia ricevuto la vaccinazione contro il morbillo;
- ❑ se il vaccino per il morbillo è stato somministrato di recente, lo screening con PPD dovrebbe essere rimandato di 4 settimane o più dopo la vaccinazione. Rimandare il test Mantoux eviterà il dubbio di una possibile teorica ma transitoria inibizione della risposta al PPD da parte del vaccino;
- ❑ lo screening con PPD può essere eseguito e letto prima di somministrare il vaccino contro il morbillo. Questa scelta è la meno preferibile poiché rimanda l'immunizzazione contro il morbillo.

Non esistono dati per quanto riguarda la possibile inibizione della risposta al PPD da parte di altri vaccini virali parenterali vivi attenuati (ad es. varicella o febbre gialla). In ogni modo, in assenza di dati scientifici, è consigliabile attenersi alle medesime linee guida indicate per il vaccino contro morbillo anche per gli altri vaccini virali parenterali vivi attenuati. Se vi è il rischio di perdere l'opportunità di vaccinare, è preferibile non rimandare la vaccinazione per queste considerazioni solo teoriche.

I vaccini virali vivi attenuati somministrati a livello delle mucose (ad es. OPV e il vaccino antinfluenzale somministrato per via nasale) probabilmente non influiscono la risposta al PPD. Non

è stato riportato che i vaccini inattivati, coniugati a polisaccaridi, ricombinanti, sub-unità o tossoidi, interferiscano con la risposta tubercolinica.

La positività alla tubercolina in assenza di malattia tubercolare non rappresenta una controindicazione a nessuna vaccinazione, compresi i vaccini parenterali vivi attenuati. La malattia tubercolare non è una controindicazione alle vaccinazioni, a meno che il paziente non sia moderatamente o gravemente ammalato. Sebbene nessun studio abbia riportato l'effetto del vaccino MPR in soggetti con tubercolosi non trattata, vi sono delle considerazioni teoriche sulla possibilità che il vaccino contro il morbillo possa peggiorare un quadro di tubercolosi (6). Pertanto è consigliabile iniziare una terapia antitubercolare prima di somministrare il vaccino MPR in soggetti con tubercolosi attiva non trattata (6). E' anche raccomandabile escludere un quadro di immunosoppressione (per es., immunosoppressione causata da infezione da HIV) prima di somministrare vaccini vivi attenuati.

## **ALLERGIE GRAVI A COMPONENTI VACCINALI**

I componenti vaccinali possono causare reazioni allergiche in soggetti predisposti. Queste reazioni possono essere locali o sistemiche e possono includere reazioni anafilattiche o simil-anafilattiche da lievi a gravi (ad es. orticaria generalizzata, broncospasmo, edema della bocca e della gola, difficoltà respiratorie, ipotensione e shock). Reazioni allergiche possono essere causate dagli antigeni vaccinali, dalle proteine animali residue, dagli agenti antimicrobici, dai conservanti, dalle sostanze stabilizzanti o da altri componenti dei vaccini (94). E' stata pubblicata (95) ed è inoltre disponibile sul sito.... del Programma Nazionale di Immunizzazione del CDC (accesso dal 31 ottobre 2001) una lista completa dei componenti vaccinali, il loro uso e, per ogni singolo componente, i vaccini che lo contengono.

Il più comune allergene proteico animale è la proteina dell'uovo, che si trova nei vaccini nella cui preparazione vengono utilizzate le uova embrionate di pollo (vaccini dell'influenza e della febbre gialla). Normalmente le persone che mangiano senza problemi uova o prodotti contenenti uova, possono ricevere questi vaccini; i soggetti con storia di reazione anafilattiche o simil-anafilattiche alle uova o alle proteine delle uova non devono riceverli. Chiedere alle persone se essi mangiano le uova senza reazioni avverse, è un modo ragionevole per determinare chi potrebbe essere a rischio per reazioni allergiche in caso di somministrazione di questi vaccini. E' stato sviluppato un protocollo per somministrare il vaccino antinfluenzale a bambini con ipersensibilizzazione alle uova e asma grave (96).

I virus vaccinali del morbillo e della parotite sono coltivati in colture cellulari di fibroblasti di embrione di pollo. I soggetti con grave allergia alle uova possono ricevere i vaccini contro il morbillo e la parotite, senza test cutanei o senza terapia desensibilizzante alle proteine dell'uovo (6). I vaccini per la rosolia e la varicella sono coltivati in colture di cellule diploidi umane e possono essere somministrati senza rischi a persone con anamnesi positiva per grave allergia a uova o a proteine delle uova. Le rare gravi reazioni allergiche dopo vaccinazione per morbillo o parotite o MPR non sono ritenute essere causate dagli antigeni delle uova, ma da altri componenti del vaccino (per es. gelatina) (97-100). Il vaccino MPR, nei suoi componenti vaccinali, ed altri vaccini contengono gelatina idrolizzata come stabilizzante. Si dovrebbe avere un'estrema cautela quando si somministrano vaccini contenenti gelatina a soggetti che hanno una storia di reazione anafilattica alla gelatina o a prodotti che contengono gelatina. Prima di somministrare vaccini contenenti gelatina a queste persone, può essere preso in considerazione il test cutaneo per valutare la sensibilizzazione alla gelatina. Tuttavia non è stato pubblicato alcuno specifico protocollo per tale procedura.

Alcuni vaccini contengono tracce di antibiotici o di altri conservanti (per es. neomicina o timerosal) ai quali taluni possono essere gravemente allergici. Le informazioni contenute nel foglio illustrativo dovrebbero essere esaminate attentamente prima di decidere se il paziente con tali rare allergie possa ricevere il vaccino. Nessun vaccino registrato contiene penicillina o analoghi della penicillina.



Alcuni vaccini contengono tracce di neomicina. I soggetti che hanno avuto reazioni anafilattiche alla neomicina non dovrebbero ricevere questi vaccini. Più spesso l'allergia alla neomicina è una dermatite da contatto, una manifestazione della risposta immune di tipo ritardato (cellula-mediata), piuttosto che anafilassi (101, 102). Il dato anamnestico di reazione di tipo ritardato alla neomicina non è una controindicazione alla somministrazione di questi vaccini.

Il timerosal è un composto organico mercuriale utilizzato sin dagli anni '30 ed aggiunto ad alcuni prodotti immunobiologici come conservante. Una dichiarazione congiunta del Servizio Sanitario Pubblico Americano e della Accademia Americana di Pediatria (AAP) nel 1999 (103) e che è stata appoggiata dall'Accademia Americana dei Medici di Famiglia (AAFP) successivamente nel corso del 1999, ha stabilito la necessità di togliere il timerosal dai vaccini abitualmente raccomandati per l'infanzia non appena possibile. Sebbene non esista evidenza di alcun danno causato dai bassi livelli di timerosal contenuto nei vaccini e il rischio fosse solo teorico (104), questo obiettivo è stato fissato come misura precauzionale.

L'opinione pubblica è preoccupata degli effetti sulla salute da parte di ogni tipo di esposizione da mercurio, e la eliminazione del mercurio dai vaccini è stata giudicata un modo realizzabile per ridurre l'esposizione da mercurio nei bambini in un mondo dove altre fonti ambientali di esposizione sono più difficili o impossibili da eliminare (per es. alcuni cibi). Dalla metà del 2001, i vaccini normalmente raccomandati per l'infanzia sono prodotti senza timerosal come conservante e non contengono timerosal o solamente quantità in tracce. Il timerosal come conservante è presente in alcuni altri vaccini (per es. Td, DT, uno dei due vaccini per adulti contro l'epatite B e il vaccino antinfluenzale). Nel settembre 2001 un tipo di vaccino antinfluenzale contenente solo tracce di timerosal è stato autorizzato dalla FDA.

E' stato supposto che ricevere vaccini contenenti mercurio possa portare ad una induzione di allergie. Tuttavia vi sono limitate basi scientifiche per poter supportare tale affermazione (94). La ipersensibilizzazione da timerosal consiste normalmente in reazioni locali di tipo ritardato (105-107). Il timerosal produce patch test positivi di ipersensibilizzazione di tipo ritardato nel 1%-18% di persone testate, ma questi test hanno poca o nessuna rilevanza clinica (108, 109). La maggior parte dei pazienti non ha reazioni al timerosal somministrato come componente di vaccini anche quando patch-test o test intradermici per timerosal indicano ipersensibilizzazione (109). Una reazione di ipersensibilizzazione localizzata o di tipo ritardato non rappresenta una controindicazione a ricevere un vaccino contenente timerosal.

## **ALLERGIA AL LATTICE**

Il lattice è la linfa liquida dell'albero del caucciù commerciale. Il lattice contiene ovviamente delle impurità di origine naturale (per es. proteine e peptidi vegetali) che si ritiene essere responsabili delle reazioni allergiche. Il lattice viene lavorato fino a formare il lattice di gomma naturale e la gomma naturale solida. Il lattice di gomma naturale e la gomma naturale solida possono contenere le stesse impurità vegetali del lattice, sia pure in quantità minori. Il lattice di gomma naturale è utilizzato per produrre guanti sanitari, cateteri ed altri prodotti. La gomma naturale solida è usata nei pistoni delle siringhe, nelle chiusure delle fiale e nei fori di iniezione sui tubicini intravascolari. Anche la gomma ed il lattice sintetici sono utilizzati nei guanti sanitari, nei pistoni delle siringhe e nelle chiusure delle fiale. La gomma ed il lattice sintetici non contengono gomma o lattice naturale e pertanto non contengono le impurità correlate con le reazioni allergiche.

Il tipo più comune di sensibilizzazione al lattice è l'allergia da contatto (tipo IV), che solitamente deriva dal contatto prolungato con guanti contenenti lattice (110). Tuttavia allergie al lattice associate con procedure iniettive sono state descritte in pazienti diabetici (111-113). Rare sono le reazioni allergiche (incluse quelle anafilattiche) dopo procedure vaccinali. E' stato pubblicato solamente un caso di reazione allergica, dopo somministrazione del vaccino contro l'epatite B, in un paziente con una nota grave allergia (anafilassi) al lattice (114).

Se una persona riferisce una grave (anafilattica) allergia al lattice, non si dovrebbero somministrare vaccini preparati in fiale o siringhe che contengono gomma naturale, a meno che i benefici della vaccinazione non compensino i rischi di una reazione allergica al vaccino. In caso di allergie al

lattice che non siano di tipo anafilattico (per es., anamnesi positiva per allergie da contatto ai guanti di lattice), si possono somministrare vaccini preparati in fiale o siringhe che contengono gomma naturale solida o lattice di gomma naturale.

### **VACCINAZIONE DEI NEONATI PREMATURI**

Nella maggioranza dei casi, i neonati nati prematuri, a prescindere dal peso alla nascita, devono essere vaccinati alla stessa età cronologica e con lo stesso calendario e le stesse precauzioni dei neonati e bambini nati a termine. Il peso alla nascita e le dimensioni non sono elementi secondo i quali decidere se posticipare le vaccinazioni di routine di un bambino prematuro clinicamente stabile (115-117), ad eccezione del vaccino per l'epatite B. Dovrebbe essere usata l'intera dose raccomandata di ogni vaccino. Non è consigliato né dividere né ridurre le dosi (118).

Ci sono studi che dimostrano una diminuzione del tasso di sieroconversione in alcuni neonati prematuri (<2000 grammi), dopo somministrazione alla nascita di vaccino per l'epatite B (119). Tuttavia, dall'età cronologica di 1 mese, tutti i neonati prematuri, a prescindere dal peso iniziale alla nascita o dall'età gestazionale, è probabile che rispondano adeguatamente, come i neonati più grandi e di maggior peso (120-122). Un neonato prematuro nato da madre HBsAg positiva o da madre non testata per HbsAg, deve ricevere entro 12 ore dalla nascita immunoprofilassi con il vaccino contro l'epatite B ed immunoglobuline specifiche per l'epatite B (HBIG). Se questi neonati pesano meno di 2000 grammi alla nascita, la dose iniziale di vaccino non dovrebbe essere conteggiata per il completamento del ciclo vaccinale, e dovrebbero essere somministrate tre dosi addizionali di vaccino dell'epatite B, iniziando da quando il neonato ha un mese. Non è stato determinato il momento ottimale per la prima dose di vaccino dell'epatite B in neonati prematuri di madre HbsAg negativa con peso alla nascita inferiore a 2,000 gr. Tuttavia questi neonati possono ricevere la prima dose di vaccino per l'epatite B all'età cronologica di un mese. I neonati prematuri dimessi dall'ospedale prima di un mese di età, possono ricevere comunque il vaccino alla dimissione, se sono in condizioni mediche stabili e se hanno acquistato peso in maniera consistente.

### **ALLATTAMENTO AL SENO E VACCINAZIONI**

Né i vaccini inattivati, né i vaccini vivi somministrati alle donne in allattamento influiscono sulla sicurezza dell'allattamento al seno sia per quanto riguarda le madri, sia per quanto riguarda i neonati. L'allattamento al seno non influisce negativamente sulla immunizzazione e non rappresenta una controindicazione per nessun vaccino. Alcuni studi indicano che l'allattamento al seno può aumentare la risposta ad alcuni antigeni vaccinali (123). I neonati allattati al seno dovrebbero essere vaccinati secondo il calendario vaccinale raccomandato (124-126).

Sebbene i vaccini vivi si moltiplichino nell'organismo materno, per la maggior parte non è dimostrata l'escrezione nel latte materno. Sebbene il virus del vaccino antirosolia può essere escreto nel latte materno, il virus abitualmente non infetta il neonato. Se avviene l'infezione, essa è ben tollerata dal momento che i virus sono attenuati (127). I vaccini inattivati, ricombinanti, in subunità, polisaccaridici, coniugati e le anatossine non rappresentano alcun rischio per le madri che allattano o per i loro figli.

### **VACCINAZIONI IN GRAVIDANZA**

Il rischio per il feto, da vaccinazione della madre durante la gravidanza, è essenzialmente teorico. Non esiste nessuna evidenza di rischio nel vaccinare donne in gravidanza con vaccini virali o batterici inattivati o con anatossine (128,129). I benefici nel vaccinare donne in gravidanza normalmente superano i rischi potenziali quando è alta la probabilità di esposizione alla malattia, quando l'infezione potrebbe risultare rischiosa per la madre o per il feto e quando è improbabile che il vaccino causi un danno.

Il tossoide Td è consigliato abitualmente alle donne in gravidanza. Le donne gravide precedentemente vaccinate che non hanno ricevuto un dose di Td negli ultimi 10 anni, dovrebbero

ricevere una dose di richiamo. Le donne in gravidanza, che non sono o sono solo parzialmente immunizzate contro il tetano, dovrebbero completare il ciclo primario (130). In base a quando la donna si rivolge all'assistenza prenatale ed all'intervallo previsto tra le dosi, una o due dosi di Td possono essere somministrate prima del parto. Le donne, per le quali il vaccino è indicato, ma che non hanno completato il ciclo raccomandato di tre dosi durante la gravidanza, dovrebbero ricevere le dosi successive dopo il parto in modo da completare il ciclo.

E' stato dimostrato che le donne nel secondo e terzo mese di gravidanza sono a rischio aumentato di ospedalizzazione per influenza (131). Pertanto la vaccinazione antinfluenzale viene raccomandata per le donne in buone condizioni di salute che si troveranno oltre il primo trimestre di gravidanza (14 settimane e oltre di gestazione) durante la stagione influenzale (normalmente tra dicembre e marzo negli Stati Uniti) (88). Le donne che hanno condizioni mediche che aumentano il rischio di complicazioni dell'influenza dovrebbero essere vaccinate prima della stagione influenzale, senza tenere conto del periodo di gravidanza.

L'IPV può essere somministrato alle donne in gravidanza che sono a rischio di esposizione all'infezione del polio-virus selvaggio (4). Il vaccino per l'epatite B è raccomandato per le donne gravide a rischio per l'infezione da virus dell'epatite B (132). I vaccini per l'epatite A, quello pneumococcico polisaccaridico ed il meningococcico polisaccaridico dovrebbero essere presi in considerazione per le donne a rischio aumentato per quelle infezioni (43,133,134).

Le donne in gravidanza che devono viaggiare in aree ad alto rischio per la febbre gialla dovrebbero ricevere il vaccino contro tale malattia, dal momento che il basso rischio teorico della vaccinazione è abbondantemente superato dal rischio di infezione della febbre gialla (22,135). La gravidanza è una controindicazione per i vaccini per il morbillo, parotite, rosolia e varicella. Sebbene rappresenti un rischio ipotetico, nessun caso di rosolia congenita o di sindrome da varicella o anomalie attribuibili ad una infezione fetale sono state descritte in neonati nati da madri suscettibili che avevano ricevuto i vaccini per la rosolia o la varicella durante la gravidanza (6,136). Dal momento che è importante proteggere contro la rosolia le donne in età fertile, ogni programma di immunizzazione dovrebbe ragionevolmente includere procedure quali chiedere alle donne se sono in gravidanza o se intendono entrare in gravidanza nelle 4 settimane successive, non vaccinare le donne che dichiarano di essere in gravidanza, far presente il rischio potenziale per il feto alle donne che dichiarano di non essere gravide e consigliare alle donne che vengono vaccinate di non cercare una gravidanza durante le 4 settimane successive alla vaccinazione con MPR (6,35,137). Non è raccomandato di routine il test di gravidanza per le donne in età fertile prima della somministrazione di vaccini virali vivi (6). Se una donna in gravidanza è inavvertitamente vaccinata o se entra in gravidanza durante le 4 settimane successive ad una vaccinazione con MPR o con il vaccino antivaricella, ella dovrebbe essere avvertita riguardo all'ipotetico rischio per il feto; tuttavia la vaccinazione con MPR o varicella durante la gravidanza non dovrebbe essere normalmente motivo di interruzione di gravidanza (6,8).

Le persone che ricevono il vaccino MPR non trasmettono i virus vaccinali ai contatti (6). La trasmissione di virus vaccinale della varicella è rara (138). L'MPR e il vaccino per la varicella dovrebbero essere somministrati quando indicato ai bambini e ad altri contatti conviventi di donne in gravidanza (6,8).

Tutte le donne che aspettano un bambino dovrebbero essere valutate circa la protezione contro la rosolia e testate per la presenza di HbsAg (6,35,132). Le donne suscettibili alla rosolia dovrebbero essere vaccinate immediatamente dopo il parto. Una donna HbsAg positiva dovrebbe essere seguita attentamente per accertarsi che il neonato riceva le HBIG ed incominci il ciclo vaccinale contro l'epatite B entro le 12 ore dopo il parto e che il neonato completi il ciclo vaccinale raccomandato (132). Nessun rischio noto esiste per il feto da immunizzazione passiva della donna incinta con immunoglobuline.

## **VACCINAZIONI DI BAMBINI IN ADOZIONE INTERNAZIONALE**

L'abilità di un clinico risulta limitata per determinare se un soggetto è protetto sulla base della conoscenza del paese di origine e della sola certificazione. I bambini adottati internazionalmente

dovrebbero essere vaccinati secondo il calendario per l'infanzia raccomandato negli Stati Uniti. Dovrebbe essere accettata come prova di pregressa vaccinazione solamente la documentazione scritta. Le registrazioni scritte sono più probabilmente indice di protezione se i vaccini, le date di somministrazione, gli intervalli tra le dosi e l'età del bambino al momento della vaccinazione sono comparabili con le attuali raccomandazioni americane. Sebbene siano stati prodotti in altri paesi vaccini con efficacia inadeguata (139, 140), la maggior parte dei vaccini utilizzati nel mondo sono prodotti con adeguati standard di controllo qualità e sono efficaci.

Il numero di famiglie americane che adottano bambini da Paesi al di fuori degli Stati Uniti è aumentato notevolmente negli ultimi anni (141). I Paesi di origine dei bambini adottati hanno spesso calendari di immunizzazione che differiscono da quello raccomandato negli Stati Uniti. Le differenze tra il calendario di vaccinazione americano e quello utilizzato in altri Paesi riguardano sia i vaccini somministrati che l'età di somministrazione raccomandata, il numero e gli intervalli tra le dosi.

Non ci sono dati definitivi riguardo a quanto un certificato di vaccinazione di un bimbo adottato internazionalmente possa corrispondere ad una reale protezione del bambino. Il certificato di un bambino potrebbe riportare la somministrazione del vaccino MPR quando invece è stato somministrato solamente il vaccino antimorbillo. Uno studio su bambini adottati provenienti dalla Repubblica Popolare Cinese, dalla Russia e dall'Est Europa, ha evidenziato che solo il 39% (range: 17%-88% a seconda del Paese) dei bambini con vaccinazione documentata con più di 3 dosi di DTP prima dell'adozione, aveva livelli protettivi di antitossina difterica e tetanica (142). Tuttavia il test anticorpale è stato eseguito utilizzando un test di emoagglutinazione che tende a sottostimare la protezione e non può essere direttamente confrontato con la concentrazione anticorpale (143). Un altro studio ha misurato gli anticorpi contro la tossina difterica e tetanica in 51 bambini che avevano certificati attestanti due o più dosi di DTP. La maggior parte dei bambini proveniva dalla Russia, dall'Est Europa e da Paesi Asiatici, e il 78% aveva ricevuto tutte le dosi di vaccino in un orfanotrofio. Complessivamente il 94% era protetto contro la difterite (EIA > 0.1 IU/mL) e l'84% era protetto contro il tetano (ELISA > 0.5 IU/mL). Tra i bambini senza un titolo protettivo di antitossina tetanica, tutti, ad eccezione di uno, avevano registrato tre o più dosi di vaccino, e la maggior parte dei titoli non protettivi erano risultati indeterminati (ELISA = 0.05-0.49 IU/mL) (144). Il motivo di risultati così discordanti tra questi due studi è da ricercarsi probabilmente nelle differenti metodologie di laboratorio utilizzate; lo studio che ha usato il test di emoagglutinazione potrebbe aver sottostimato il numero di bambini protetti. Sono necessari ulteriori studi che utilizzino metodologie standardizzate. E' probabile che le informazioni rimangano limitati alla Repubblica Popolare Cinese, alla Russia e all'Est Europa, a causa del basso numero di adozioni da altri Paesi.

I medici e gli altri operatori sanitari, se hanno un dubbio rispetto alla immunogenicità dei vaccini somministrati ad un bambino adottato, possono scegliere diverse vie di approccio. Una opzione accettabile è la ripetizione delle vaccinazioni, cosa che è normalmente sicura ed evita la necessità di effettuare ed interpretare i test sierologici. Se si desidera evitare iniezioni non necessarie, può essere comodo un utilizzo ragionevole dei test sierologici per determinare quali vaccinazioni sono necessarie. Questo rapporto fornisce una guida alle possibili opzioni per la valutazione ed eventuale rivaccinazione per ciascun vaccino raccomandato ai bambini negli Stati Uniti (vedi Tavola 6 e i paragrafi seguenti).

<b>TAVOLA 6. Opzioni per la valutazione e vaccinazione dei bambini in adozione internazionale</b>		
<b>Vaccino</b>	<b>Opzione raccomandata</b>	<b>Opzione alternativa</b>
Morbillo, parotite e rosolia (MPR)	Rivaccinare con MPR	Test sierologici per anticorpi IgG contro i virus vaccinali indicati sul certificato di vaccinazione
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	Rivaccinazione in base all'età	—
Epatite B	Test sierologico per antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)	—

Poliovirus	Rivaccinare con vaccino antipolio inattivato (IPV)	Test sierologico per anticorpi neutralizzanti contro poliovirus tipo 1, 2 e 3 (disponibilità limitata), o somministrazione singola dose di IPV, seguita da test sierologico per anticorpi neutralizzanti contro poliovirus tipo 1, 2 e 3
Difterite, tetano, pertosse acellulare (DTaP)	Rivaccinazione con DTaP, con test sierologico per anticorpi specifici IgG contro tossina tetanica e difterica in caso di reazione locale grave	Bambini con certificazione di 3 o più dosi: test sierologico per anticorpi specifici IgG contro tossina tetanica e difterica prima di somministrare ulteriori dosi (vedi testo), o singola dose di richiamo di DTaP, seguita da test sierologico dopo 1 mese per anticorpi specifici IgG contro tossina tetanica e difterica con rivaccinazione se indicato (vedi testo)
Varicella	Vaccinazione come indicato in base all'età ai bambini con anamnesi negativa per varicella	—
Pneumococco	Vaccinazione come indicato in base all'età	—

### Vaccino MPR

L'opzione più semplice per risolvere i dubbi riguardo la vaccinazione MPR nei bambini adottati internazionalmente è quella di rivaccinarli con una o due dosi di MPR, a seconda dell'età del bambino. Reazioni avverse gravi sono rare dopo la vaccinazione con MPR (6). Nessuna evidenza indica che la somministrazione del vaccino MPR aumenti il rischio di reazioni avverse nei soggetti che sono già protetti per il morbillo, la parotite o la rosolia a causa di una precedente vaccinazione o di una malattia naturale. Le dosi di vaccino antimorbillo somministrate prima dell'anno di età non dovrebbero essere conteggiate come parte del ciclo (6). In alternativa, si può eseguire il test sierologico per anticorpi IgG contro i virus vaccinali indicati sul certificato di vaccinazione. Il test sierologico è facilmente disponibile per anticorpi IgG per morbillo e rosolia. Un bambino il cui certificato indica l'esecuzione del vaccino monovalente antimorbillo o del vaccino antimorbillo-rosolia all'età di 1 anno o più e che ha anticorpi protettivi contro morbillo e rosolia, dovrebbe ricevere una singola dose di MPR, in età appropriata, per garantire protezione contro la parotite (e rosolia se è stato utilizzato il solo vaccino contro il morbillo). Se un bambino ha una certificazione di MPR eseguito ad un'età di 12 mesi o più ed ha un livello anticorpale protettivo per il morbillo, non ha bisogno di ulteriori dosi di vaccino a meno di richieste specifiche per l'ammissione scolastica.

### Vaccino Hib

I profili sierologici di protezione per i bambini vaccinati 2 mesi e più prima possono essere difficili da interpretare. Dal momento che il numero di dosi necessarie per la protezione diminuisce con l'età e che le reazioni avverse sono rare (24), dovrebbero essere eseguite le vaccinazioni indicate per l'età. La vaccinazione per l'Hib non è di norma raccomandata per bambini di 5 o più anni di età.

### Vaccino per l'Epatite B

L'esame sierologico dell'HBsAg viene raccomandato per le adozioni internazionali ed i bambini risultati HBsAg positivi dovrebbero essere controllati per verificare l'eventuale sviluppo di una epatite. I conviventi di bambini HBsAg positivi dovrebbero essere vaccinati. Un bambino con una

certificazione di tre o più dosi di vaccino può essere considerato protetto e non sono necessarie ulteriori dosi se almeno una dose è stata somministrata a 6 mesi o più. I bambini che hanno ricevuto la loro ultima dose di vaccino prima dei 6 mesi di vita, dovrebbero ricevere una ulteriore dose all'età di 6 mesi o più. Coloro che hanno ricevuto meno di tre dosi dovrebbero completare il ciclo agli intervalli ed all'età raccomandati (Tavola 1).

### **Vaccino antipolio**

L'opzione più semplice è rivaccinare con IPV i bambini adottati provenienti da paesi stranieri secondo il calendario utilizzato negli USA. Le reazioni avverse dopo l'IPV sono rare (4). I bambini regolarmente vaccinati con 3 dosi di OPV nei Paesi in via di sviluppo possono avere una sieroconversione non ottimale, inclusa quella per il poliovirus tipo 3 (125). I test sierologici per gli anticorpi neutralizzanti i poliovirus di tipo 1, 2 e 3 possono essere acquistati o reperiti presso alcuni laboratori dei dipartimenti di sanità pubblica. I bambini con titoli protettivi contro tutti i tre tipi di poliovirus non necessitano di rivaccinazione e dovrebbero completare il calendario secondo l'età. In alternativa, dal momento che la risposta dopo una singola dose di richiamo di IPV è eccellente nei bambini precedentemente immunizzati con OPV (3), può essere somministrata solo una dose di IPV seguita da indagine sierologica dopo un mese.

### **Vaccino DTaP**

I servizi vaccinali possono rivaccinare un bambino con il vaccino DTaP senza tener conto delle dosi registrate; tuttavia una possibile riserva a questa opzione è dovuta alle segnalazioni di aumento della frequenza di reazioni avverse locali dopo la quarta e la quinta dose di DTP o DTaP (42). Se si sceglie l'opzione di rivaccinare, nel caso di grave reazione locale si possono eseguire test sierologici per anticorpi specifici IgG contro la tossina tetanica e quella difterica prima di somministrare ulteriori dosi. Un titolo protettivo\*\* indica che non sono necessarie ulteriori dosi e che i richiami devono essere programmati in base all'età. Non esistono sicuri correlati sierologici per la protezione contro la pertosse.

Per un bambino con certificazione di 3 o più dosi di DTP o DTaP si può ragionevolmente pensare di testare gli anticorpi specifici IgG sia contro la tossina difterica che quella tetanica, prima di somministrare dosi aggiuntive. Se vi è un livello anticorpale protettivo, le dosi certificate possono essere considerate valide e il ciclo vaccinale dovrebbe essere completato in base all'età del bambino. Un titolo anticorpale indeterminato potrebbe essere indice di una memoria immunologia con decremento anticorpale; si può ripetere la sierologia dopo una dose di richiamo se si desidera evitare di somministrare di nuovo con un ciclo completo.

In alternativa, in caso di registrazione di 3 o più dosi, si può effettuare una singola dose di richiamo, seguito dopo un mese da test sierologico per anticorpi specifici IgG contro la tossina tetanica e quella difterica. Se si rileva un titolo protettivo, le dosi registrate si considerano valide e si completa il ciclo vaccinale secondo l'età del bambino. I bambini con titolazione indeterminata dopo una dose di richiamo dovrebbero essere vaccinati con un ciclo completo.

### **Vaccino contro la varicella**

Nella maggior parte dei Paesi del mondo, il vaccino contro la varicella non è utilizzato. Un bambino con anamnesi negativa per varicella dovrebbe essere vaccinato secondo quanto indicato in base all'età (8).

---

\*\* Il test di neutralizzazione antitossina è affidabile ma non facilmente disponibile. I test immunologici sono quelli più facilmente disponibili, sebbene il test di emoagglutinazione passiva è disponibile solo in alcune zone. I medici dovrebbero contattare il laboratorio che esegue i test per conoscere i riferimenti interpretativi e le limitazioni. I livelli protettivi per la difterite sono definiti come  $\geq 0.1$  IU/mL e per il tetano come  $\geq 0.1-0.2$  IU/mL.

**Vaccini antipneumococcici**

I vaccini antipneumococcici coniugato e polisaccaridico non sono utilizzati nella maggior parte dei Paesi e dovrebbero essere somministrati secondo quanto indicato in base all'età o in presenza di specifiche indicazioni mediche (26,43).

## **IMMUNOCOMPETENZA ALTERATA**

Le indicazioni dell'ACIP relative alle vaccinazioni delle persone immunocompromesse riassumono le raccomandazioni che riguardano l'efficacia, la sicurezza e l'uso di vaccini specifici e di preparazioni di immunoglobuline per persone immunocompromesse (145). Le indicazioni dell'ACIP sui singoli vaccini o sulle immunoglobuline contengono ulteriori informazioni specifiche nel merito. Le immunosoppressioni severe possono essere il risultato di immunodeficienza congenita, infezione da HIV, leucemia, linfoma, tumori maligni generalizzati o trattamenti con agenti alchilanti, antimetaboliti, radiazioni, terapie con corticosteroidi ad alte dosi o per periodi prolungati. Il livello al quale una persona è compromessa dovrebbe essere determinato da un medico. Complicazioni severe si sono avute dopo vaccinazione con virus e batteri vivi su pazienti immunocompromessi (146-153). Questi pazienti non dovrebbero ricevere vaccini vivi eccetto che in certe circostanze che sono sottolineate nei paragrafi che seguono. Il vaccino MPR non si trasmette ai contatti e la trasmissione della varicella da virus vaccino è rara. I vaccini MPR e anti varicella dovrebbero essere somministrati ai familiari suscettibili e agli altri contatti stretti di soggetti immunocompromessi quando indicato.

Le persone con infezione da HIV sono ad aumentato rischio per severe complicazioni se infettate da virus del morbillo. Né severe, né inusuali reazioni avverse sono state riportate dopo vaccino contro il morbillo in soggetti con infezione da HIV che non presentavano immunosoppressione severa (154-157). Perciò la vaccinazione contro MPR è raccomandata per tutti i soggetti con infezione da HIV che non presentano immunosoppressione severa e per i quali potrebbe altrimenti essere indicata la vaccinazione per il morbillo.

I bambini con infezione da HIV sono a rischio aumentato di complicazioni della varicella primaria e dell'herpes zoster, rispetto ai bambini immunocompetenti. Dati limitati sui bambini con infezione da HIV asintomatici o con sintomatologia lieve (CDC classe N1 o A1, percentuale di linfociti CD4 età specifici uguale o maggiore di 25%) indicano che il vaccino contro la varicella è immunogeno, efficace e sicuro. Il vaccino per la varicella dovrebbe essere considerato per bambini con infezione da HIV asintomatici o con sintomatologia lieve nella classe CDC N1 o A1 percentuale di linfociti T età specifici maggiori o uguali a 25%. I bambini eleggibili dovrebbero ricevere 2 dosi di vaccino per la varicella con un intervallo di 3 mesi tra le dosi (138).

Le persone con infezione da HIV che ricevono dosi regolari di immunoglobuline endovena possono non rispondere al vaccino per la varicella o per MPR o ai componenti singoli del vaccino a causa della presenza continua di anticorpi acquisiti passivamente. Comunque, per il potenziale beneficio, la vaccinazione per il morbillo dovrebbe essere considerata approssimativamente 2 settimane prima della più vicina schedula di dosi di IGIV (se non è altrimenti controindicata), benché una risposta immune ottimale è improbabile da raggiungere. A meno che test sierologici indichino che gli Ac specifici sono stati prodotti, la vaccinazione dovrebbe essere ripetuta (se non altrimenti controindicato) dopo l'intervallo raccomandato (tabella 4). Una dose in più dovrebbe essere considerata per persone in terapia di mantenimento con IGIV che sono stati esposti a morbillo 3 settimane dopo che è stata somministrata una dose standard di IGIV (100-400 mg/kg).

Le persone con immunodeficienza cellulare non dovrebbero ricevere il vaccino per la varicella. Comunque, ACIP raccomanda che le persone con immunità umorale indebolita (per esempio ipogammaglobulinemia o disgammaglobulinemia) dovrebbero essere vaccinate (138,160).

Vaccini inattivati, ricombinati, subunità, polisaccaridici, coniugati e tossoidi possono essere somministrati a tutti i pazienti immunocompromessi, sebbene la risposta alla maggior parte dei vaccini possa risultare più bassa. Se indicati, tutti i vaccini inattivati sono raccomandati per persone immunocompromesse in dosi e schedule usuali. Inoltre, pneumococco, meningococco e vaccinazione contro Hib sono raccomandati specialmente per certi gruppi di pazienti immunocompromessi, comprendenti quelli con asplenia funzionale o anatomica (145,161).

Eccetto per il vaccino contro l'influenza, che dovrebbe essere somministrato annualmente (88), la vaccinazione durante chemioterapia o radioterapia dovrebbe essere evitata in quanto la risposta anticorpale risulterebbe troppo bassa. Pazienti vaccinati durante una terapia immunosoppressiva o nelle 2 settimane prima dell'inizio della terapia dovrebbero essere considerati non immunizzati e dovrebbero essere rivaccinati almeno 3 mesi dopo che è stata interrotta la terapia. Pazienti con



leucemia in remissione che hanno terminato la chemioterapia da almeno 3 mesi possono ricevere vaccini a virus vivi.

### **Corticosteroidi**

L'esatta quantità di corticosteroidi assorbiti dall'organismo e la durata di somministrazione necessaria a sopprimere il sistema immunitario di una persona normale non sono state ben definite. La maggior parte degli esperti conviene che la terapia steroidea normalmente non è una controindicazione alla somministrazione di vaccini a virus vivi quando dura poco (cioè meno di 2 settimane), a dosi basse o moderate; per trattamenti a lungo termine, a di alterni, con preparati di durata d'azione breve; con dosi fisiologiche di mantenimento (terapia di sostituzione); o somministrazioni topiche (pelle o occhi) o per iniezioni intraarticolari, nelle borse sinoviali o nei tendini (145). Sebbene il problema sia di interesse teorico, non è riportata alcuna evidenza di aumento di reazioni severe a vaccini vivi in persone che ricevono terapia cortisonica per aerosol, per cui tale terapia non costituisce una ragione per procrastinare la vaccinazione. Gli effetti immunosoppressivi del trattamento steroideo variano, ma la maggior parte dei chimici considera una dose equivalente di 2mg/kg o un totale di 20 mg al dì di prednisone o equivalente per bambini che pesano più di 10 kg, quando somministrata per almeno 2 settimane come sufficientemente immunosoppressiva da mettere in dubbio la sicurezza della vaccinazione con vaccini a virus vivi (84,145). I corticosteroidi usati in dosi più elevate di quelle fisiologiche possono anche ridurre la risposta immune ai vaccini. Si dovrebbe attendere almeno 1 mese dopo l'interruzione della terapia prima di somministrare un vaccino a virus vivi a pazienti che abbiano ricevuto per via sistemica alte dosi di corticosteroidi per 2 o più settimane.

### **VACCINAZIONE DEI RICEVENTI TRAPIANTI DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE**

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) è l'infusione di cellule staminali ematopoietiche da un donatore a paziente che ha ricevuto chemioterapia e radioterapia (di solito ablative per il midollo osseo). La HSCT è usata per trattare una varietà di malattie neoplastiche, disordini ematologici, sindrome da immunodeficienza, deficit enzimatici congeniti, e disordini autoimmuni. I riceventi HSCT possono ricevere sia le proprie cellule (trapianto autologo) sia cellule da un donatore diverso dal ricevente (cioè HSCT allogenica). La fonte delle cellule staminali trapiantate può essere sia da un donatore di midollo osseo o di sangue periferico o raccolto dal cordone ombelicale di un neonato (162).

I titoli anticorpali nei confronti delle malattie prevenibili con la vaccinazione (per esempio tetano, polio, morbillo, parotite, rosolia e batteri capsulati) decadono durante un periodo da 1 a 4 anni dopo il trapianto allogenico o autologo se il ricevente non viene rivaccinato (163,167). I riceventi HSCT sono ad aumentato rischio per alcune malattie prevenibili con la vaccinazione, comprese quelle causate da batteri capsulati (per esempio pneumococco, infezioni da Hib). Per questo i riceventi HSCT dovrebbero essere routinariamente vaccinati dopo il trapianto indipendentemente dall'origine delle cellule staminali trapiantate. La rivaccinazione con vaccini inattivati ricombinanti, subunità, polisaccaridici e Hib dovrebbe cominciare 12 mesi dopo l'HSCT (162). Un'eccezione a questa raccomandazione è il vaccino contro l'influenza che dovrebbe essere somministrato almeno 6 mesi dopo l'HSCT e in seguito annualmente. Il vaccino contro MPR dovrebbe essere somministrato 24 mesi dopo il trapianto se il ricevente HSCT è ritenuto essere immunocompetente, i vaccini contro varicella, meningococco e i coniugati contro lo pneumococco non sono attualmente raccomandati per i riceventi di HSCT perché non sufficientemente sperimentati nei riceventi HSCT (162). I conviventi ed altri contatti stretti dei riceventi HSCT e il personale di "assistenza" (sanitari ecc.) dovrebbero essere appropriatamente vaccinati anche contro l'influenza, morbillo e varicella. Ulteriori dettagli sulla vaccinazione dei riceventi HSCT e dei loro contatti possono essere trovati in una specifica pubblicazione del CDC su questo argomento (162).

## **VACCINAZIONI IN PERSONE CON DISORDINE DELLA COAGULAZIONE E PERSONE CHE RICEVONO TERAPIA ANTICOAGULANTE**

Persone con disordini della coagulazione (per esempio emofilici) e persone che ricevono terapia anticoagulante hanno un aumentato rischio di acquisire l'epatite B e per lo stesso rischio della popolazione generale di andare incontro ad altri disturbi vaccino associati. Comunque, per il rischio di formazione di ematomi dopo iniezione, le iniezioni intramuscolari sono spesso evitate nelle persone con disordini della coagulazione preferendo la vie sottocutanea o intradermica per vaccini che sono normalmente somministrati per via intramuscolare. Il vaccino contro l'epatite B somministrato per via intramuscolare a 153 persone con emofilia usando un ago a 23 gauge, compiendo una pressione continua sul sito per 1-2 minuti, ha dato ematoma nel 4% dei casi, ma nessun paziente ha richiesto un supplemento di fattore(168). Non è noto se antigeni che producono più frequenti reazioni locali (per esempio il vaccino antipertossico) possono causare ematomi con la stessa frequenza.

Il vaccino per l'epatite B, o qualsiasi altro vaccino, da somministrare per via intramuscolare a pazienti con disordini della coagulazione, o in terapia con anticoagulanti, dovrebbe essere somministrato per via intramuscolo dopo valutazione da parte del medico del rischio di sanguinamento, in modo tale che il vaccino possa essere somministrato con ragionevole sicurezza attraverso questa via. Se il paziente riceve terapia specifica per l'emofilia, o terapia simile, la vaccinazione può essere effettuata per via intramuscolo utilizzando una schedula vaccinale abbreviata subito dopo che è stata somministrata la terapia. Per la vaccinazione può essere usato un ago sottile di 23 gauge o meno e deve essere applicata una pressione ferma sul sito per almeno 2 minuti. Il paziente o i familiari devono essere informati circa il rischio di ematoma da iniezione.

## **REGISTRAZIONE DELLE VACCINAZIONI**

### **CONSENSO ALLA VACCINAZIONE**

La legge nazionale del 1986 (42 U.S.C.....) sul danno da vaccini nell'infanzia dispone che tutto il personale sanitario negli Stati Uniti che somministra qualsiasi vaccino previsto dalla legge stessa deve fornire una copia dell'edizione aggiornata del materiale informativo prodotto dal CDC su quel vaccino, prima di somministrarne qualsiasi dose. Il materiale informativo sulle vaccinazioni deve essere fornito al genitore, o al legale rappresentante, di ogni bambino o adulto al quale il medico o altro personale sanitario intende somministrare il vaccino. La legge non prevede che si ottenga una firma, ma la registrazione del consenso è raccomandata o richiesta da alcuni stati o da certe autorità locali.

### **SCHEDA DEL VACCINATORE**

La registrazione delle vaccinazioni aiuta a garantire che le persone siano state effettivamente ed adeguatamente vaccinate e ad evitare l'iperimmunizzate che aumenta il rischio di eventi avversi locali (per esempio con l'anatossina tetanica). E' altrettanto importante registrare sulle schede di vaccinazione individuali (cartacee o elettroniche) i risultati dei test sierologici per le malattie prevenibili con vaccino (per esempio test della rosolia) e gli episodi documentati di eventi avversi seguiti alla somministrazione di un vaccino.

Il personale sanitario che somministra i vaccini previsti dal NCVJA è obbligato a garantire la registrazione del ricevente (o in registro o in file), indicando le date di somministrazione, la ditta produttrice, il n° di lotto, il nome e l'indirizzo e la qualifica dell'operatore che somministra la vaccinazione. Inoltre, il personale è obbligato a registrare la data di edizione del materiale informativo sui vaccini consegnato e le date in cui tale materiale è stato consegnato. Secondo questa legge, il termine health-care provider definisce qualsiasi figura professionale sanitaria abilitata ) sotto la cui responsabilità viene somministrato uno specifico vaccino; tali figure

professionali possono lavorare in una organizzazione, o in una istituzione, sia privata che pubblica (compresi dipartimenti e agenzie, federali, statali e locali).

L'ACIP raccomanda che la stessa informazione sia data per tutti i vaccini, non solo per quelli richiesti dalla NCVJA.

### **CARTELLA CLINICA PERSONALE DEL PAZIENTE**

Le registrazioni ufficiali dell'avvenuta vaccinazione sono state adottate da ogni stato, territory e dal distretto di Columbia per incoraggiare l'uniformità delle registrazioni delle vaccinazioni e per facilitare la valutazione dello stato immunitario da parte delle scuole e dei centri di assistenza all'infanzia. Le registrazioni sono anche strumenti chiave nei programmi di educazione alla vaccinazione mirati ad incrementare la consapevolezza nel genitore e nel paziente della necessità delle vaccinazioni. Una registrazione permanente (libretto) dell'immunizzazione dovrebbe essere adottato per ogni nuovo nato e conservato dal genitore o dal tutore. In certi stati questi libretti sono distribuiti alle mamme prima della dimissione dall'ospedale. Bisogna incoraggiare l'uso di un libretto di registrazione delle vaccinazioni anche per gli adolescenti e per gli adulti.

### **REGISTRI**

I registri di vaccinazione sono sistemi informativi computerizzati, coperti dal segreto professionale, che raccolgono i dati vaccinali per quanti più bambini possibile entro un'area geografica definita. I registri di vaccinazione sono strumenti rilevanti per la pratica vaccinale in quanto consentono di monitorare la copertura vaccinale. I registri di vaccinazione fungono inoltre da scadenziario per produrre le lettere di invito e di richiamo alle vaccinazioni e per fornire i certificati di vaccinazione (169). Un registro di vaccinazioni ben funzionante può anche evitare una doppia vaccinazione, limitare gli appuntamenti mancati, ridurre lo spreco di vaccini, ridurre il tempo richiesto al personale per produrre o archiviare le schede di vaccinazione o i relativi certificati.

La NVAC incoraggia fortemente lo sviluppo di sistemi di registrazione delle vaccinazioni di una comunità o di uno stato e raccomanda che chi somministra vaccini partecipi alla compilazione di questi registri ogni qualvolta sia possibile (170,171). Un obiettivo di salute per il 2010 è che il 95% dei bambini sotto i 6 anni risultino pienamente registrati nei registri di vaccinazione (172).

### **SEGNALAZIONE DEGLI EVENTI AVVERSI DOPO LA VACCINAZIONE**

I vaccini moderni sono sicuri ed efficaci, tuttavia reazioni avverse vengono riportate dopo la somministrazione di tutti i vaccini (82). Questi eventi variano da reazioni frequenti, lievi, locali a reazioni estremamente rare, severe, sistemiche (es.encefalite). Stabilire l'evidenza di relazione causa-effetto sulla base delle notifiche del caso e caso serio è impossibile perché l'associazione non temporale da sola non indica necessariamente una causalità. A meno che la sindrome che si verifica dopo la vaccinazione non sia ben definita clinicamente o patologicamente, dettagliati ulteriori studi epidemiologici sono spesso necessari per confrontare l'incidenza dell'evento tra i vaccinati rispetto all'incidenza tra le persone non vaccinate. Riportare questi eventi avversi alle autorità sanitarie pubbliche, compresi gli eventi seri, è uno stimolo chiave per sviluppare studi che confermino o confutino una associazione causale con la vaccinazione. Informazioni più complete che riguardano reazioni avverse a specifici vaccini si possono trovare nelle raccomandazioni dell'ACIP per quel vaccino e in uno specifico rapporto sulle reazioni avverse a vaccino (82). La NCVIA richiede che gli operatori sanitari riportino gli eventi rilevati che compaiono dopo la vaccinazione al sistema di notifica degli eventi avversi (VAERS). Eventi per i quali è richiesta la notifica compaiono nella tabella dei danni da vaccino. Anche persone diverse dagli operatori sanitari pubblici possono riportare gli eventi avversi alla VAERS. Eventi avversi diversi da quelli che devono essere riportati

o che si verificano dopo la somministrazione di vaccini non registrati dalla legge, compresi gli eventi seri o inusuali, devono anche essere riportati alla VAERS, anche se il medico o altro personale sanitario sono incerti sul fatto che siano causalmente correlati. I moduli e le istruzioni della VAERS sono disponibili c/o il bollettino farmacologico FDA, chiamando nelle 24 ore la VAERS Hotline al 800-822-7967, o il sito VAERS <http://www.vaers.org>.

## **PROGRAMMA DI RISARCIMENTO DI DANNO DA VACCINO**

Il programma di risarcimento di danno da vaccino, fissato dalla NCVIA è un no-fault (senza nessuna rivalsa sull'operatore) sistema, nel quale le persone ritenute aver subito un danno o la morte come conseguenza della somministrazione di un vaccino registrato possono ottenere un risarcimento. Il programma, diventato operativo il 1° ottobre 1988, si proponeva come un'alternativa alla causa civile secondo il sistema di danno tradizionale nel quale non è necessario che sia provata la negligenza. Le segnalazioni che vengono da vaccini registrati devono essere valutate attraverso il programma prima di essere proposte alla causa civile.

Il programma si basa su una tabella di danni da vaccino nella quale sono elencati i vaccini "coperti" dal programma così come i danni, disabilità, malattie e condizioni (inclusa la morte) per le quali può essere risarcito il danno. La tabella stabilisce il tempo entro il quale deve comparire il 1° sintomo o deve apparire un sostanziale aggravamento di un danno dopo la vaccinazione. Le segnalazioni che hanno buon esito ricevono una legale presunzione di causalità, se una condizione elencata nella tabella è provata, evitando così la necessità di provare la causalità effettiva nel singolo caso. Le denunce possono anche essere richieste per condizioni che non sono elencate nella tabella se provano il nesso causale. I danni dopo somministrazione di vaccino che non sono elencati nella legislazione autorizzante il programma non sono eleggibili per il risarcimento attraverso il programma. Ulteriori informazioni sono disponibili presso il sito web: <http://www.hrsa.gov/bhpr/vicp>.

## **Comunicazione dei benefici e dei rischi**

I genitori, i tutori e i rappresentanti legali di minori, i pazienti adulti e adolescenti dovrebbero essere informati sui rischi e i benefici dei vaccini con un linguaggio comprensibile. La possibilità di porre delle domande dovrebbe essere data prima di ogni vaccinazione. Discutere i benefici e i rischi dei vaccini fa parte della buona pratica medica ed è richiesto per legge.

La legge nazionale sui danni da vaccini per l'infanzia dispone che materiale informativo sui vaccini sia preparato per tutti i vaccini considerato dalla legge stessa. Questi documenti, conosciuti come Dichiarazioni Informative sui Vaccini (VIS), devono essere forniti da tutti coloro che praticano vaccinazioni, sia nei servizi pubblici sia privatamente, ogni volta che somministrano un vaccino. Copie delle dichiarazioni informative sui vaccini sono a disposizione presso le autorità sanitarie statali responsabili delle vaccinazioni, o possono essere ottenute dal Programma Nazionale di Immunizzazione del CDC, sito web: **Errore. Il segnalibro non è definito.** La traduzione delle dichiarazioni informative sui vaccini in altre lingue, oltre che la versione in inglese, si può trovare presso i programmi di immunizzazione di alcuni stati e presso la Coalizione per la Promozione dell'Immunizzazione sito web: **Errore. Il segnalibro non è definito.**

Il personale sanitario deve aspettarsi che alcuni genitori o pazienti pongano domande sull'utilità e la sicurezza delle vaccinazioni, rifiutino alcuni vaccini o addirittura tutte le vaccinazioni. Un numero limitato di persone può avere obiezioni personali o religiose alle vaccinazioni. Altri desiderano discutere sui rischi e sui benefici di certi vaccini. Possedere una conoscenza di base su come i pazienti considerano i rischi da vaccini e sviluppare un approccio efficace nell'affrontare argomenti relativi alla sicurezza dei vaccini, quando è necessario, è imperativo per coloro che praticano le vaccinazioni.

Ogni persona capisce e reagisce alle informazioni sui vaccini in base a diversi fattori, che comprendono: le precedenti esperienze, l'educazione, i valori personali, il metodo di presentare i dati, la percezione del rischio di malattia, la capacità percepita di controllare questi rischi e le scelte di ciascuno rischi stessi. Sempre più frequentemente, convinzioni sui rischi da vaccini sono basate

su informazioni inesatte acquisite attraverso i media e i siti Internet non ufficiali. Solo mediante il dialogo diretto con i genitori e utilizzando al meglio le risorse disponibili, il personale sanitario può evitare che vengano accettati come fatti scientificamente provati notizie riportate dai media e informazioni ricavate da siti Internet non ufficiali.

Quando un genitore, o un paziente, intavola discussioni su un vaccino il personale sanitario dovrebbe discutere sulla specifica preoccupazione e fornire informazioni basate sui fatti, usando un linguaggio appropriato. La efficace e chiara comunicazione dei rischi da vaccino è essenziale per rispondere a informazioni distorte e ansietà; bisogna comunque rendersi conto che per certe persone la valutazione del rischio, e la conseguente presa di decisioni, è un processo difficile e può creare confusione. Alcune vaccinazioni potrebbero essere accettate anche dai genitori che pongono delle resistenze. Le preoccupazioni di queste persone dovrebbero essere allora ricondotte al contesto di queste informazioni usando le “Dichiarazioni Informative sui Vaccini (VIS) e offrendo altro materiale disponibile (per es. gli indirizzi dei siti web del Programma Nazionale di Immunizzazione).

Sebbene un numero crescente di sanitari possa scegliere di escludere dalla propria attività i pazienti che mettono in discussione o rifiutano le vaccinazioni, la strategia di sanità pubblica maggiormente efficace è l'individuazione delle comuni motivazioni di queste persone e la discussione delle misure da adottare se la decisione del paziente è quella di differire la vaccinazione. Il personale sanitario può mettere in evidenza i punti a favore di ogni vaccinazione, comprendenti la sicurezza, e sottolineando i rischi incontrati dai bambini non immunizzati. I genitori dovrebbero essere informati sulle norme che regolano l'accesso alle scuole e agli asili, tali norme possono stabilire che i bambini non vaccinati non frequentino la scuola durante le epidemie. La documentazione di questi colloqui, incluso il rifiuto di ricevere alcuni vaccini, deve essere riportata sulle cartelle cliniche dei pazienti, ciò può ridurre ogni potenziale responsabilità se una malattia prevenibile con la vaccinazione dovesse insorgere in un paziente non immunizzato.

## **PROGRAMMI DI VACCINAZIONE**

Il modo migliore di ridurre le malattie prevenibili con le vaccinazioni è quello di avere una popolazione altamente immune. La vaccinazione universale è una parte fondamentale della qualità del sistema sanitario e dovrebbe essere realizzata con programmi di vaccinazione da implementare negli studi medici e nei servizi sanitari pubblici. Programmi di vaccinazione dovrebbero essere avviati e mantenuti in tutte le collettività per assicurare la vaccinazione di tutti i bambini all'età raccomandata.

I medici e il personale sanitario addetto alle vaccinazioni in età pediatrica dovrebbero aderire agli standard previsti dai protocolli di vaccinazione per i bambini e per gli adolescenti (1). Questi standard definiscono la pratica vaccinale corretta sia nel settore pubblico che in quello privato. Gli standard forniscono linee guida sulle procedure più utili nell'eliminare le barriere alle vaccinazioni. Queste procedure comprendono quelle finalizzate ad eliminare la verifica di prerequisiti inutili per ricevere le vaccinazioni, a eliminare le perdite di occasioni opportune per vaccinare, la messa a punto di procedure per determinare il bisogno di vaccinazioni, aumentare la conoscenza sulle vaccinazioni del personale sanitario e dei genitori e, infine, migliorare la gestione e la registrazione degli eventi avversi. Inoltre, gli standard sottolineano l'importanza dei sistemi di invito e di richiamo e dell'utilizzo di metodologie valutative per monitorare i livelli di copertura tra i pazienti vaccinati nelle strutture pubbliche e private.

Le indicazioni sulla pratica vaccinale sono state pubblicate anche per aumentare la copertura vaccinale tra gli adulti (2). Le persone dai 65 anni in poi e tutti gli adulti con condizioni a rischio per la malattia pneumococcica dovrebbero essere vaccinati con una o più dosi di vaccino polisaccaridico antipneumococcico. Le persone dai 50 anni in poi e quelle in condizioni cliniche che favoriscono i rischi di complicazioni dell'influenza, dovrebbero essere sottoposte annualmente alla vaccinazione contro l'influenza. Tutti gli adulti dovrebbero completare un ciclo primario di anatossine tetanica e difterica e ricevere quindi una dose di richiamo ogni dieci anni. I programmi di vaccinazione degli adulti dovrebbero prevedere anche l'offerta della vaccinazione antimorbillo-

parotite-rosolia (MPR) e contro la varicella ogniqualevolta ci sia qualche persona suscettibile al morbillo, alla parotite, alla rosolia o alla varicella in una collettività. Le persone nate dopo il 1956 che lavorano nei college (o in altre istituzioni scolastiche), o in ambienti che espongono a un maggior rischio di contrarre il morbillo (per es. lavoratori di strutture sanitarie), o diretti in aree geografiche in cui il morbillo è endemico, dovrebbero possedere la certificazione attestante la somministrazione di due dosi di vaccino MPR dopo il primo anno di vita o altra documentazione attestante l'immunità verso tali malattie (6, 173). Nessuna evidenza dimostra che la somministrazione di vaccino MPR aumenti il rischio di reazioni avverse tra le persone già immunizzate contro il morbillo, parotite e rosolia, sia che l'immunità derivi dalla vaccinazione sia che derivi dalla malattia. La diffusione dell'utilizzo del vaccino antiepatite B deve essere incoraggiata tra tutte le persone che potrebbero presentare un maggior rischio di contrarre tale malattia, come adolescenti o adulti che appartengono a categorie a rischio, o che risiedono in aree a maggior rischio di consumo di droghe per via endovenosa, di gravidanza durante l'adolescenza e di malattie sessualmente trasmesse.

Ogni controllo o visita medica può diventare un'occasione opportuna per verificare lo stato immunitario del paziente e l'eventuale necessità di vaccinazioni. Le agenzie sanitarie ufficiali dovrebbero compiere i passi necessari, compresi la previsione e l'obbligo di presentazione di certificati di vaccinazione per essere ammessi alle scuole, al fine di assicurare che gli studenti delle scuole di ogni grado (inclusi i college) e i bambini che frequentano servizi per l'infanzia siano protetti contro le malattie prevenibili con vaccini. Le stesse agenzie dovrebbero inoltre incoraggiare gli istituti sanitari (ospedali e ricoveri per lungodegenti) ad adottare protocolli relativi alle vaccinazioni dei pazienti, dei degenti e dei lavoratori occupati in tali strutture (173).

Le date delle vaccinazioni (giorno, mese,anno) dovrebbero essere annotate in registri ufficiali, per esempio quelli tenuti presso le scuole e le istituzioni per l'infanzia. I registri semplificheranno il controllo dell'avvenuta esecuzione del ciclo primario di vaccinazione secondo una schedula appropriata e il che le dosi di richiamo siano state praticate alle scadenze corrette.

La Task Force on Community Preventive Services, organismo indipendente e non governativo, fornisce ai responsabili delle scelte di sanità pubblica raccomandazioni su interventi diretti alla popolazione per promuovere la salute e prevenire le malattie, gli incidenti, l'invalidità e la morte prematura. Le raccomandazioni sono basate sulla revisione sistematica della letteratura scientifica sull'efficacia e sul rapporto costo-efficacia di tali interventi. Inoltre la Task Force individua i punti critici dell'efficacia di questi interventi, come ad esempio la possibilità di applicazione a specifiche popolazioni, la messa a punto degli interventi stessi e i potenziali ostacoli alla loro realizzazione. Queste informazioni sono disponibili in Internet a **Errore. Il segnalibro non è definito.**

A partire dal 1996, la Task Force ha rivisto sistematicamente quanto emerso dagli studi di popolazione sull'efficacia e sul rapporto costo-efficacia degli interventi atti a aumentare la copertura delle vaccinazioni raccomandate di routine nei bambini, adulti e adolescenti. Furono individuati 197 articoli che valutavano interventi rilevanti, furono definiti inoltre i criteri di inclusione nello studio, gli articoli esaminati erano stati pubblicati tra il 1980 e il 1997. Review di 17 interventi specifici furono pubblicati nel 1999 (174 – 176). Utilizzando le conclusioni della sua review la Task Force stilò le raccomandazioni relative all'utilizzo degli interventi sulle comunità (177). Una parte di tali interventi furono individuati e raccomandati sulla base delle evidenze pubblicate. Gli interventi e le raccomandazioni sono riassunte in questo rapporto (tabella 7).

Tabella 7: Riassunto delle raccomandazioni relative agli interventi per aumentare la copertura delle vaccinazioni raccomandate ai bambini, agli adolescenti e agli adulti

Intervento	Raccomandazione
<u>Interventi che aumentano la domanda di immunizzazione nella collettività</u>	
Sistemi di richiamo o per ricordare ai pazienti di eseguire le vaccinazioni	Fortemente raccomandati
Interventi comprensivi di varie fasi, inclusa l'educazione	Fortemente raccomandati

Presentazione del certificato di vaccinazione per essere ammessi negli asili, scuole e college	Raccomandati
Educazione sanitaria della collettività da sola	Evidenza insufficiente
Educazione sanitaria individuale da sola	Evidenza insufficiente
Incentivi o sanzioni ai pazienti e alle loro famiglie	Evidenza insufficiente
Tessere/cartellini sanitari dei pazienti	Evidenza insufficiente
<u>Interventi che aumentano l'accesso ai servizi sanitari</u>	
Riduzione dei costi per il paziente	Fortemente raccomandati
Aumentato della possibilità di accesso ai servizi sanitari attraverso i programmi rivolti a donne, bambini e ragazzi del Dipartimento dell'Agricoltura federale	Raccomandati
Visite domiciliari, gestione di casi particolari	Raccomandati
Aumentare la possibilità di accesso alle strutture sanitarie per l'infanzia	Evidenza insufficiente
Aumentare gli accessi alle scuole	Evidenza insufficiente
Accrescere la possibilità di accesso alle strutture sanitarie	Raccomandato solamente come parte di interventi
<u>Interventi rivolti al personale sanitario</u>	
Sistemi di richiamo o per ricordare	Fortemente raccomandati
Valutazione delle ricadute dei programmi di vaccinazione	Fortemente raccomandati
Protocolli (Linee guida operative?)	Fortemente raccomandati
Esclusiva formazione del personale sanitario	Evidenza insufficiente

Adattato da Task Force sui Servizi di prevenzione per la Collettività. Raccomandazioni riguardanti il miglioramento della copertura vaccinale nei bambini, adolescenti e adulti. Am. J. Prev. Med.2001;18 (1 Suppl.): 92-6.