

Chiara Azzari<sup>1</sup>, Elena Bozzola<sup>2</sup>,  
Giampietro Chiamenti<sup>3</sup>, Gaetano Chirico<sup>4</sup>,  
Susanna Esposito<sup>5</sup>, Fausto Francia<sup>6</sup>,  
Pierluigi Lopalco<sup>7</sup>, Andrea Orsi<sup>8</sup>, Rosa Prato<sup>9</sup>,  
Rocco Russo<sup>10</sup>, Alberto Villani<sup>11</sup>, Elisabetta Franco<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Associato Pediatria, Meyer, Firenze; <sup>2</sup> Pediatra, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>3</sup> Pediatra, FIMP Vaccini, Pediatra ULSS9, Scaligera; <sup>4</sup> Direttore Neonatologia e UTIN, Spedali Civili di Brescia; <sup>5</sup> Presidente WAIDID; Ordinario Pediatria, Università di Perugia; <sup>6</sup> Presidente SITI, Direttore Dipartimento Sanità Pubblica, USL, Bologna; <sup>7</sup> Ordinario Igiene, Università di Pisa; <sup>8</sup> Ricercatore Igiene, Università di Genova; <sup>9</sup> Ordinario Igiene, Università di Foggia; <sup>10</sup> Pediatra ASL Benevento 1; <sup>11</sup> Presidente SIP; Direttore Pediatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>12</sup> Ordinario Igiene, Università Tor Vergata Roma; Coordinatrice del Gruppo di Lavoro "Esavalente"

# Vaccinazione esavalente

## la parola agli esperti

### INTRODUZIONE

Fin dalla formulazione dei primi vaccini, la ricerca scientifica ha raggiunto traguardi sempre più importanti in tema di prevenzione. Oggi, infatti, le vaccinazioni sono uno dei principali strumenti di Sanità Pubblica e permettono di prevenire patologie un tempo causa di epidemie <sup>1</sup>.

Di recente, grazie all'impiego di vaccini combinati, che immunizzano contro un numero multiplo di patogeni in un'unica somministrazione, è stato ridotto il numero di iniezioni necessarie e, di conseguenza, anche il numero di visite e accessi negli ambulatori vaccinali <sup>2</sup>. In aggiunta, il ridotto numero di somministrazioni fa aumentare anche il profilo di sicurezza generale dei programmi vaccinali, dal momento che molte delle reazioni avverse sono legate proprio all'atto della somministrazione del vaccino. La disponibilità di vaccini combinati, quindi, risponde all'esigenza clinica di fornire un'efficace e sicura protezione contro diversi patogeni e contemporaneamente offre la possibilità di integrarsi al meglio in un calendario vaccinale affollato, facilitando la possibile introduzione di nuovi vaccini <sup>3 4</sup>.

L'impiego dei vaccini combinati determina un importante valore per la Sanità, con effetti positivi per la salute

della popolazione, generando un notevole risparmio economico e sociale (Fig. 1) <sup>5</sup>.

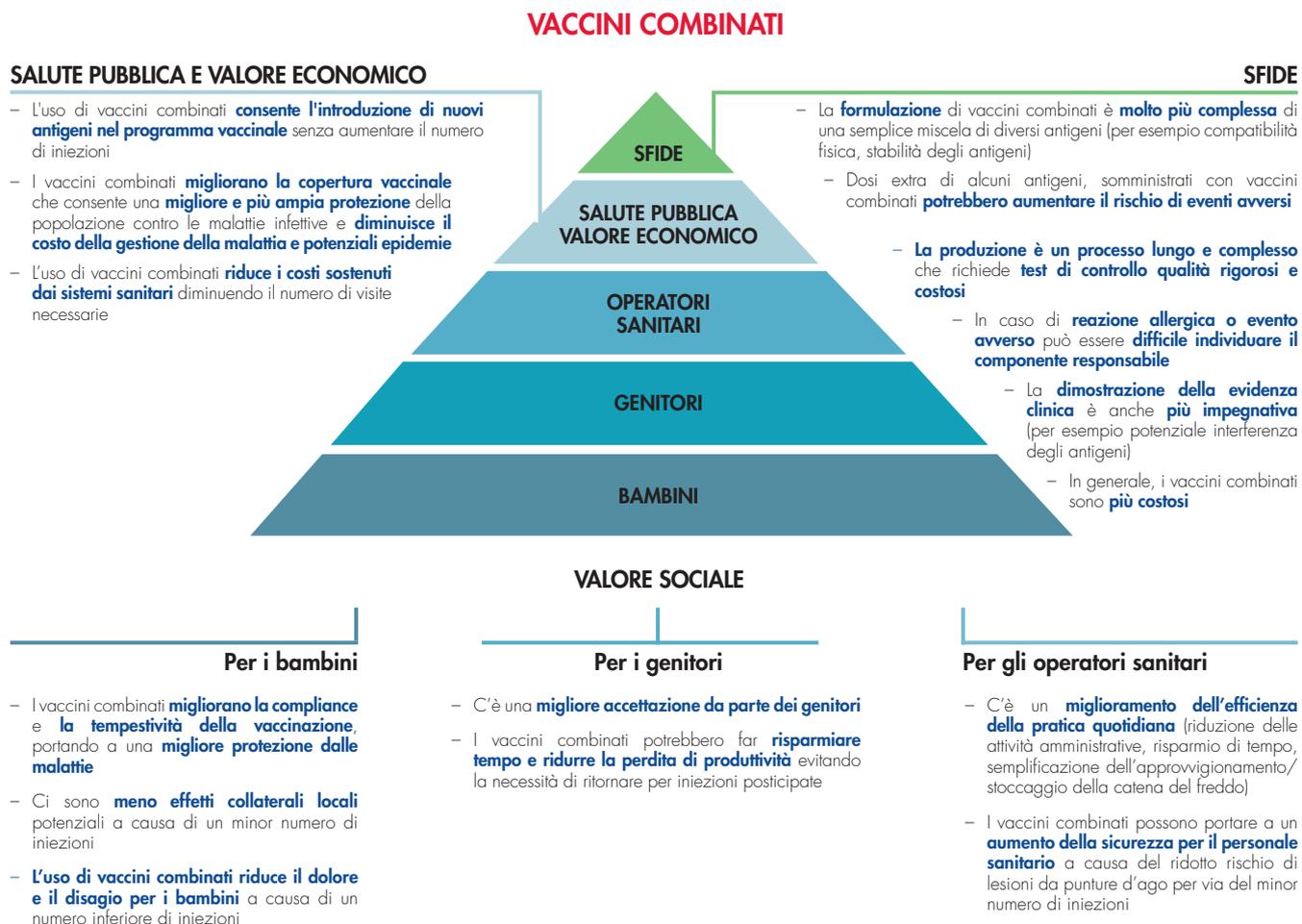
Scopo di questo lavoro è una valutazione dei vaccini combinati esavalenti, che forniscono protezione contro sei diverse malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, infezione da *Haemophilus influenzae* di tipo b.

### IL CICLO DI SVILUPPO DEI VACCINI ESAVALENTI: DALLA PRODUZIONE ALLA SOMMINISTRAZIONE

Il percorso che porta alla formulazione dei vaccini contenenti componenti antigeniche contro difterite, tetano e pertosse (DTPa), e successivamente dei vaccini esavalenti, è lungo e complesso. In tutte le fasi, dalla produzione alla somministrazione, i vaccini vengono sottoposti a numerosi controlli di qualità che, soprattutto negli ultimi anni, hanno innalzato gli standard di sicurezza ed efficacia di questi prodotti. Il periodo che va dalla fase pre-clinica al rilascio del primo lotto autorizzato e somministrabile, passando prima per le tre fasi di sviluppo clinico e la registrazione da parte delle agenzie regolatorie, ha una durata media di 12 anni, durante i quali vengono testate le formulazioni del vaccino, fino alla composizione definitiva, e vengono costruiti e ottimizzati i sistemi di produzione.

Figura 1.

Impiego dei vaccini combinati: valore in sanità, valore economico e valore sociale (da Obando-Pacheco et al., 2017, mod.)<sup>5</sup>.



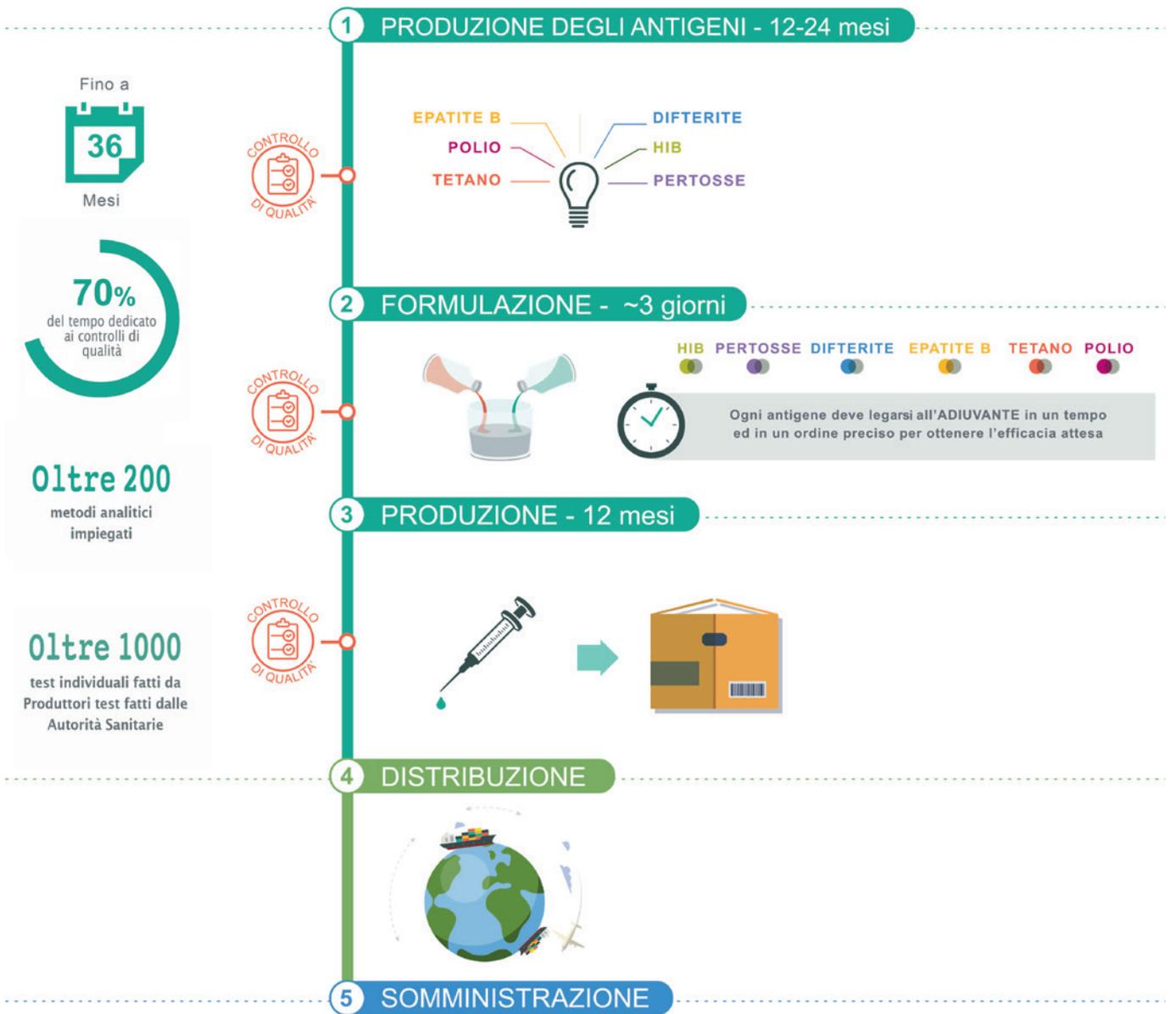
Successivamente, quando il ciclo produttivo è entrato a regime, il tempo necessario per la produzione dei lotti di vaccino esavalente arriva fino a 36 mesi. Il 70% di questo tempo è dedicato sia alla lavorazione delle materie prime, gli antigeni, che ai processi di formulazione e combinazione di questi con carrier e adiuvanti, fino alla combinazione esavalente finale. Il risultato è un vaccino in linea con i più alti standard di qualità presenti nell'industria farmaceutica, in termini di efficacia e sicurezza<sup>6,7</sup>.

In questo lungo e complesso processo produttivo, quando un lotto di vaccini non supera i controlli di qualità, ad esempio a causa di insufficienti concentra-

zioni antigeniche o per instabilità della formulazione, viene bloccato e non più utilizzato. Infatti, anche se l'insufficienza nei test di qualità in un lotto fosse dovuta a un solo antigene, è tutta la formulazione esavalente che viene eventualmente perduta perché non più utilizzabile per la preparazione di altri vaccini. Pertanto, per recuperare i livelli di produzione perduti, con conseguente carenza di disponibilità nelle forniture, possono essere necessari fino a due anni. Le aziende farmaceutiche sono impegnate nel risolvere queste sfide e, considerati i lunghi cicli di produzione, le variazioni di domanda e i bisogni di vaccini, le richieste dovrebbero essere idealmente fatte pervenire

Figura 2.

Processi e tempistiche del vaccino esavalente: dalla produzione alla somministrazione <sup>6,7</sup>.



con circa 3 anni di anticipo affinché possa essere garantita una disponibilità adeguata <sup>6,7</sup>.

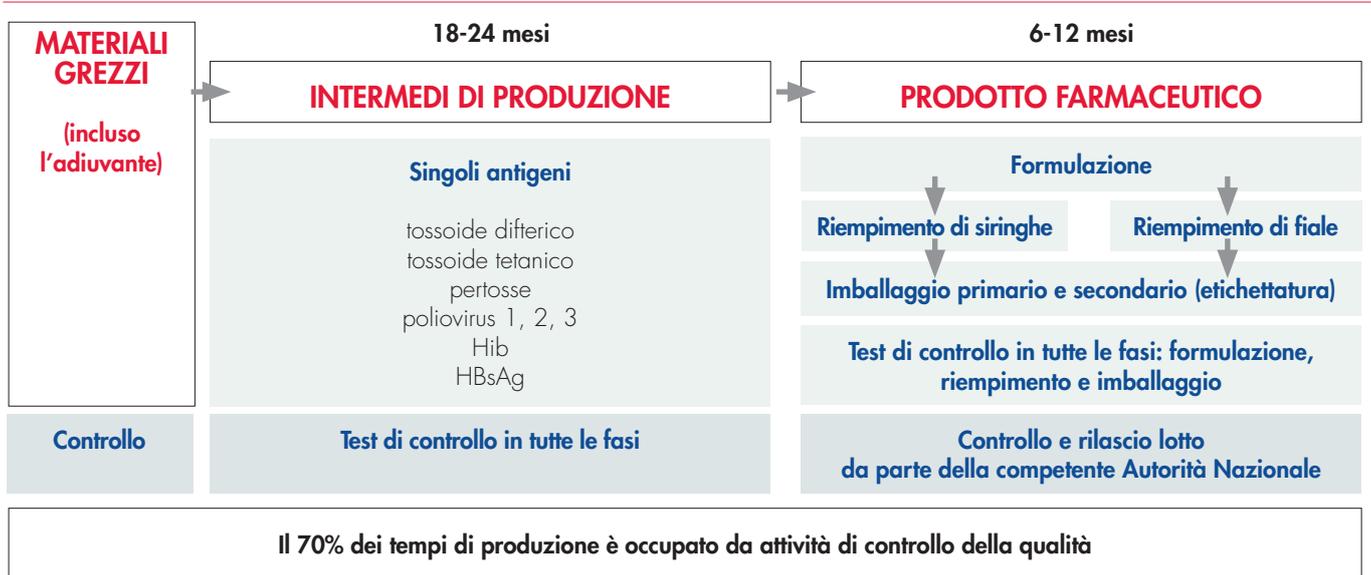
Il dettaglio di processi e tempistiche per la preparazione delle materie prime antigeniche e della formulazione di queste nel vaccino esavalente è descritto nelle Figure 2 e 3.

Oltre alla qualità, un'altra importante sfida per la

produzione di vaccini è quella dovuta al complesso sistema regolatorio, spesso eterogeneo tra le diverse nazioni, che determina un ulteriore allungamento dei tempi necessari che portano alla disponibilità finale dei vaccini. Autorizzazioni all'immissione in commercio e all'importazione di lotti di vaccini esteri risultano tra le principali criticità di questa area <sup>6,7</sup>.

**Figura 3.**

Quality: controlli e test durante le fasi di produzione dei vaccini esavalenti (da Vidor e Soubeyrand, 2016, mod.)<sup>6</sup>.



### Quanto tempo ci vuole per produrre i vaccini?

Il tempo di ricerca e sviluppo di un nuovo vaccino può arrivare fino a 12 anni, tempo in cui vengono testate efficacia e sicurezza prima in laboratorio e poi negli studi clinici. Successivamente, il ciclo produttivo di ogni nuovo lotto di vaccini può richiedere fino a 3 anni, come per gli esavalenti. Il 70% di questo tempo è dedicato ai controlli di qualità, che confermano gli standard di sicurezza ed efficacia di ogni lotto rilasciato.

## LE MALATTIE PREVENIBILI CON LA VACCINAZIONE ESAVALENTE - CENNI EPIDEMIOLOGICI

Grazie all'introduzione delle vaccinazioni, numerose malattie sono state controllate e prevenute con successo. Questo è avvenuto per difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e infezioni da *Haemophilus influenzae* di tipo b, malattie per le quali l'immunizzazione oggi può essere ottenuta grazie alla somministrazione di un unico vaccino: l'esavalente<sup>8</sup>.

Per un controllo e una prevenzione ottimali di quattro di queste malattie, difterite, tetano, poliomielite e pertosse, il ciclo di immunizzazione primaria con esavalente è seguito da vaccinazioni di richiamo, come previsto dal calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019<sup>9</sup>:

- in età prescolare a 6 anni, con vaccino DTPa-IPV (vaccino pediatrico con quantità antigenica piena);
- in adolescenza tra i 12-19 anni, con vaccino dTpa-IPV (vaccino per adulti con quantità antigenica ridotta);

- in età adulta, da ripetersi ogni 10 anni, con vaccino dTpa (vaccino per adulti con quantità antigenica ridotta).

Grazie a queste strategie, già da diversi anni le vaccinazioni hanno determinato un efficace impatto nella riduzione dei trend epidemiologici di queste malattie (Tab. I).

### Difterite

L'ultimo Report dell'ECDC documenta nei Paesi UE/EEA una progressiva riduzione dei casi di difterite da 42 per 100.000 abitanti nel 2008, a meno 0,01 per 100.000 nel 2015<sup>10</sup>. Nel 2015 e nel 2016, però, sono stati segnalati due casi di difterite in Spagna e in Belgio<sup>11</sup>.

In Italia l'incidenza della difterite è drasticamente diminuita, fino a zero casi nel periodo 2010-2013. Dal 2015 al 2017 sono stati però notificati 8 casi di infezione da *C. diphtheriae*. In particolare, un ceppo era

**Tabella I.**Epidemiologia italiana delle malattie prevenibili da vaccino esavalente: confronto prima e dopo l'introduzione della vaccinazione (da Epicentro, 2017, mod.)<sup>16</sup>.

	Numero di casi notificati in media ogni anno prima delle vaccinazioni	Numero di casi notificati in media nel periodo 2010-2013	Riduzione %
Difterite	7.000	0	100
Tetano	700	60	91,4
Pertosse	21.000	509	97,6
Poliomielite	2.000	0	100
Epatite B	3.000	419	86,0
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)	69	6	91,3

produttore di tossina responsabile di difterite cutanea mentre gli altri casi erano dovuti a ceppi non produttori di tossina difterica<sup>12</sup>.

Anche nei Paesi in cui la difterite non è endemica grazie ad alti livelli di copertura vaccinale, non bisogna sottovalutare il rischio. Alcuni ceppi di *C. diphtheriae* privi dei geni della tossina difterica possono colonizzare il nasofaringe e causare faringiti, batteriemie, endocarditi, artriti settiche, ascessi e polmoniti. La presenza di ceppi non tossinogenici di *C. diphtheriae* è stata documentata di recente negli Stati Uniti e in Europa, inclusa l'Italia. Eccezionalmente, alcuni di questi ceppi presentano i geni della tossina e potrebbero tornare a produrla attraverso reversione spontanea al ceppo tossinogenico o per ricombinazione omologa tra i diversi corinebatteriofagi<sup>13 14</sup>.

**Tetano**

Nonostante il tetano sia una malattia prevenibile, in Italia continuano a verificarsi diversi casi ogni anno e i tassi di notifica e di ospedalizzazione risultano più alti rispetto ai Paesi europei e agli altri Paesi ad alto reddito. Nell'ultimo Report dell'ECDC, nel 2015 i Paesi EU/EEA hanno segnalato 117 casi di tetano, di cui 67 confermati in laboratorio. L'Italia ne ha notificati 48 (il 41% dei casi totali), con una incidenza di 0,08 per 100.000 abitanti<sup>15</sup>.

Nel periodo 2010-2013 in Italia erano stati notificati circa 60 casi/anno di tetano (20 morti/anno), soprattutto tra anziani non vaccinati (o che non hanno effettuato i richiami), con una riduzione del 91,4%

rispetto all'epoca pre-vaccinale<sup>16</sup>. La maggiore incidenza di tetano nella popolazione di età > 64 anni è correlata alla mancata effettuazione della vaccinazione o alla non somministrazione di dosi booster. Il ciclo di base della vaccinazione anti-tetanica è seguito da richiami fino in età adulta, periodo in cui va ripetuta ogni 10 anni. L'importanza di un booster contro il tetano è dovuta al decadimento dei titoli anticorpali e al fatto che i tempi necessari alla memoria immunologica per produrre anticorpi sono superiori al tempo che può intercorrere tra il contagio e la morte<sup>17</sup>.

Nel periodo 2001-2010 erano stati notificati 2 casi di tetano pediatrico (< 14 anni); successivamente non sono stati segnalati casi nei bambini fino a giugno 2017, quando si è verificato un caso di tetano in un bambino in Sardegna, seguito da un altro caso in una bambina in Piemonte, entrambi non immunizzati<sup>18</sup>.

**Pertosse**

La pertosse è una patologia molto contagiosa che può verificarsi a qualsiasi età, risultando più grave nei neonati e nei lattanti nei primi mesi di vita<sup>19</sup>: in questa fascia d'età, i tassi di ricovero per complicazioni, tra cui apnea, convulsioni e ipertensione polmonare, sono più alti, così come il tasso di letalità che può raggiungere l'1%<sup>20 21</sup>.

Oggi la pertosse è la malattia infettiva vaccino prevenibile più diffusa nei Paesi ad alto reddito, sebbene il reale impatto della malattia sia difficilmente valutabile e scarsamente percepito, sia dalla popolazione che dagli operatori sanitari<sup>22</sup>.

In Italia, nel periodo 1999-2009, grazie alle elevate coperture vaccinali, si è registrato un trend in calo dei casi di pertosse. Tuttavia, la pertosse è verosimilmente sottostimata soprattutto negli adolescenti e giovani adulti a causa del quadro clinico più lieve di malattia in questa età e dello scarso ricorso alla conferma di laboratorio. Tra questi soggetti, i genitori rappresentano la principale fonte di contagio per i bambini, nei quali la malattia può svilupparsi in forma più grave<sup>23 24</sup>. I trend di notifiche in Italia per fasce di età nel periodo 1996-2009 sono descritti nella Figura 4.

In Italia, il numero di casi di pertosse notificati in media ogni anno prima delle vaccinazioni era di 21.000, mentre negli ultimi anni (2011-2015) vengono segnalati mediamente circa 500 casi all'anno, come descritto nell'ultimo report dell'ECDC<sup>25</sup> (Tab. II). Pertanto, rispetto all'epoca pre-vaccinale, l'incidenza della pertosse risulta ridotta del 97,6%, risultato raggiunto grazie all'impiego di vaccini combinati con componenti antigeniche della pertosse acellulare (Tab. I).

Poiché la durata dell'immunità contro la pertosse è limitata nel tempo, sia quella acquisita da vaccino sia quella da infezione naturale, risulta fondamentale effettuare vaccinazioni di richiamo in entrambi i casi. Infatti, sebbene le manifestazioni cliniche siano meno

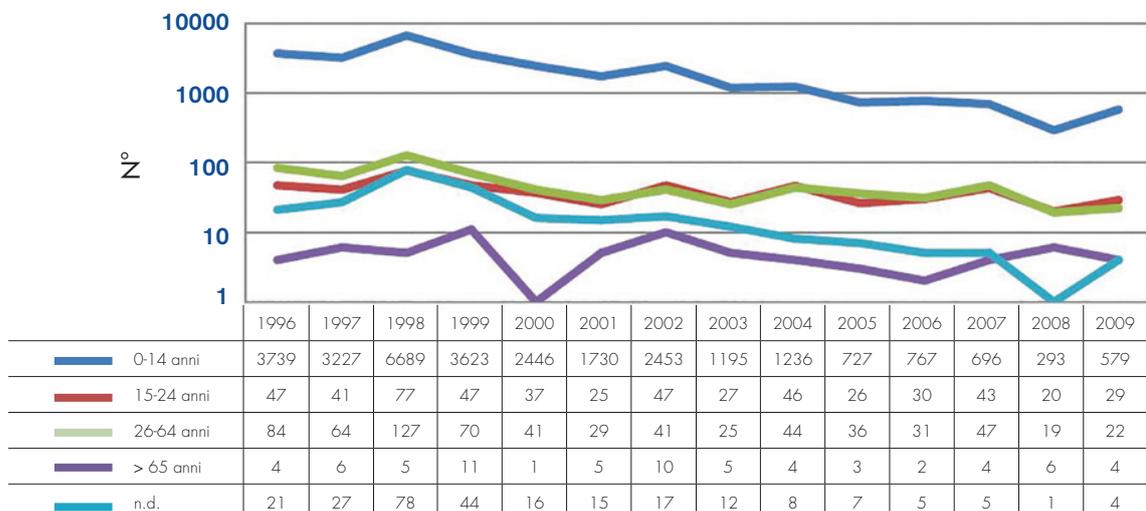
gravi col crescere dell'età, tutte le persone potrebbero infettare i neonati nei primi mesi di vita, cioè prima che l'immunità acquisita con la vaccinazione raggiunga livelli protettivi. Pertanto, come da calendario vaccinale PNPV, deve essere effettuato un booster con vaccino pediatrico DTPa-IPV in età prescolare, un booster con vaccino dTpa-IPV in adolescenza e un booster con vaccino dTpa ogni 10 anni in età adulta<sup>26</sup>.

Per ridurre il rischio di infezione nel neonato era stata inizialmente presa in considerazione la strategia cocon, che consiste nel somministrare una dose di richiamo a tutti i potenziali contatti del bambino, mentre le recenti raccomandazioni di esperti italiani, in linea con quanto affermato dall'OMS, che si basano su studi scientifici, hanno dimostrato che l'intervento più costo-efficace per prevenire la pertosse nei primi mesi di vita del neonato è la vaccinazione della donna in gravidanza con vaccino dTpa: in questo modo, anticorpi materni saranno trasmessi al feto e proteggeranno il neonato nel periodo finestra fino alla sua vaccinazione primaria<sup>27</sup>.

Come raccomandato nel PNPV, questa vaccinazione è da svolgersi idealmente alla 28<sup>a</sup> settimana per proteggere il neonato anche in caso di parto pretermine<sup>9</sup>.

**Figura 4.**

**Pertosse: trend di notifiche in Italia, 1996-2009 (da Gabutti e Rota, 2012, mod.)<sup>24</sup>.**



**Tabella II.**Pertosse: trend di notifiche in Italia, 2011-2015 (da ECDC, 2015, mod.)<sup>25</sup>.

Paese	2011		2012		2013		2014		2015			
	Casi segnalati		Casi segnalati		Casi segnalati		Casi segnalati		Casi segnalati		Casi confermati	
	N°	Tasso	ASR									
Italia	5160,9	0,9	489	0,8	523	0,9	670	1,1	503	0,8	0,9	461

## Poliomielite

La poliomielite è una malattia infettiva con prognosi grave per cui non esistono cure. Il rischio principale è quello di una paralisi flaccida irreversibile che colpisce soprattutto la popolazione pediatrica.

L'unica possibilità di prevenire le conseguenze delle poliomielite è la vaccinazione. La Global Polio Eradication Initiative ha contribuito a ridurre di oltre il 99% l'incidenza globale della poliomielite.

La regione europea dell'OMS è stata ufficialmente dichiarata *polio-free* nel 2002. L'ultimo caso di polio si è registrato in Turchia nel 1978, mentre 3 casi introdotti dall'India nel 2001 in Bulgaria sono stati identificati in bambini Rom, ma la trasmissione autoctona è stata bloccata<sup>28</sup>.

In Italia, grazie alla vaccinazione (obbligatoria dal 1966), l'ultimo caso di poliomielite risale al 1982. Tuttavia è però necessario che il programma di vaccinazione con IPV (antigene poliovirus inattivato) continui in tutto il mondo fino all'eradicazione, poiché, fin quando un solo bambino sarà infetto, tutti i bambini del mondo rimarranno a rischio potenziale di contrarre la malattia<sup>29-31</sup>. Infatti, ancora oggi è importante mantenere titoli anticorpali alti perché vi è il rischio di importazione e successiva trasmissione da altri Paesi: in Afghanistan e Pakistan la poliomielite è ancora endemica<sup>32</sup>.

## Epatite B

Nel mondo, sono circa 257 milioni i portatori cronici di virus dell'epatite B (HBV). Prima si contrae l'HBV, maggiore è il rischio di cronicizzazione, che è del 90% nei bambini infettati alla nascita, del 30-50% in quelli sotto ai 4 anni di età, dell'1-10% in età superiore<sup>33</sup>. La maggior parte dei Paesi europei offre la vacci-

nazione contro l'epatite B e l'Italia, istituendola già nel 1991 come obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i dodicenni, è stata un modello per tutti gli altri Paesi<sup>34-35</sup>.

L'analisi del trend dei casi nel periodo 1985-2016 mostra un drastico decremento a partire dal 1991 (Fig. 5). La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo i soggetti d'età compresa tra 15 e 24 anni per effetto della vaccinazione nei neonati e dodicenni<sup>36</sup>. Grazie a questo intervento, l'incidenza dell'epatite B si è ridotta dell'86%<sup>16</sup>, mentre la prevalenza di portatori è passata da circa il 3% della popolazione in era pre-vaccinale a < 1%<sup>37</sup>. Questa riduzione è particolarmente importante perché è noto che l'epatite B è una delle cause principali di cirrosi epatica e cancro del fegato che si verificano a distanza di almeno 10 anni dall'infezione. A distanza di oltre 20 anni dall'introduzione, è visibile in Italia una significativa riduzione del numero di cirrosi e cancri del fegato associati a epatite B<sup>38</sup>.

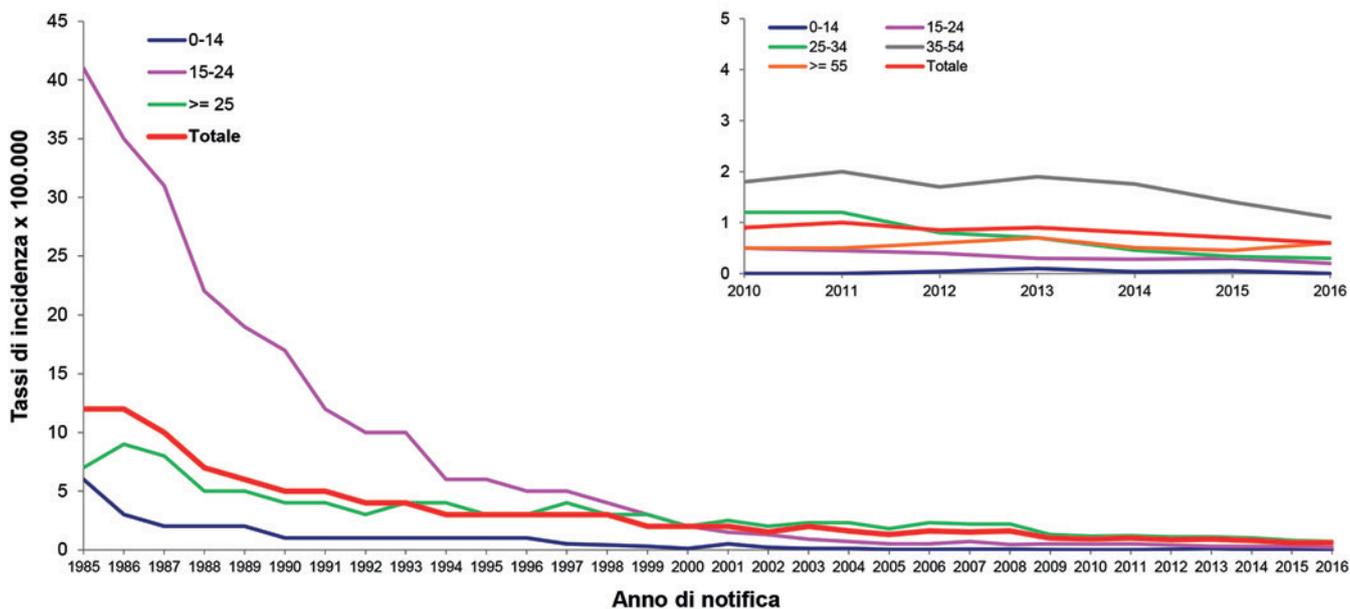
Negli ultimi 5 anni il 19% delle infezioni acute da HBV in Italia ha riguardato soggetti di nazionalità non italiana, provenienti da aree ad alta endemia per HBV, in particolare dall'Europa orientale (9% del totale dei casi di epatite B acuta notificati al SEIEVA) e dall'Africa (4,9% dei casi)<sup>39</sup>.

## Haemophilus influenzae di tipo b (Hib)

L'Hib può essere responsabile di quadri di malattie infettive gravi e invasive, quali meningiti, setticemia e polmonite. L'epidemiologia delle infezioni da Hib non è di semplice definizione poiché spesso non viene effettuata una tempestiva conferma di laboratorio<sup>40</sup>. Nel periodo 2007-2014 in Europa sono stati notificati 0,6 casi/100.000 abitanti ogni

**Figura 5.**

Incidenza per 100.000 abitanti di epatite B per fasce di età (1985-2016) (da SEIEVA, Istituto Superiore di Sanità, mod.)<sup>36 39</sup>.



anno. Il maggior numero di casi è stato registrato nei bambini più piccoli, con una incidenza di 23,4 casi/100.000 nei neonati<sup>41</sup>.

In Italia, l'introduzione della vaccinazione contro Hib ha ridotto l'incidenza della malattia del 91,3% rispetto all'epoca pre-vaccinale. Anche i tassi di ospedalizzazione per malattia da Hib si sono più che dimezzati fin dai primi anni di introduzione della vaccinazione esavalente, come descritto in un recente studio italiano (Fig. 6). Tuttavia, in concomitanza con la riduzione delle coperture vaccinali, di recente si sono verificati gravi casi di forme invasive da Hib nei bambini di età < 2 anni<sup>42-44</sup>.

#### Quali malattie preveniamo con la vaccinazione esavalente?

Difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, *Haemophilus influenzae* di tipo b.

Il confronto tra l'era pre-vaccinale e i dati epidemiologici recenti dimostrano l'importante impatto nella prevenzione e controllo di ognuna di queste malattie.

#### VACCINI ESAVALENTI

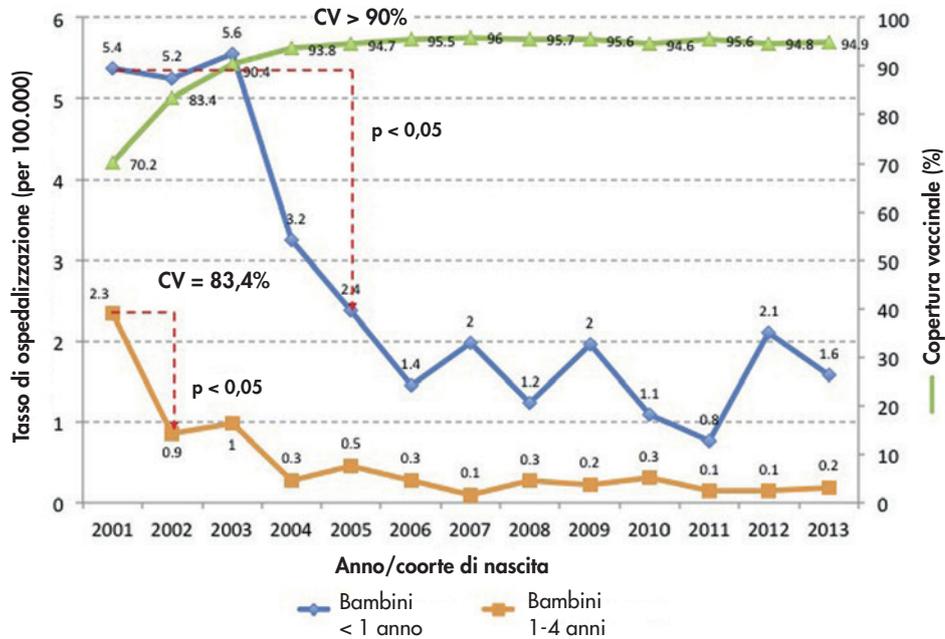
I primi vaccini combinati erano bivalenti costituiti dall'antigene difterico e da quello tetanico (DT o dT); successivamente sono stati inclusi gli antigeni della pertosse formando così i vaccini trivalenti DTPw e DTPa, contenenti rispettivamente la *Bordetella pertussis* inattivata e componenti antigeniche acellulari. Da oltre 15 anni sono disponibili i vaccini combinati esavalenti, ottenuti aggiungendo ai predetti antigeni, quelli per la poliomielite, l'epatite B e l'*Haemophilus influenzae* di tipo b. In Italia, così come nella maggior parte delle nazioni in Europa, sono la tipologia di vaccino più frequentemente impiegato per l'immunizzazione di neonati e bambini contro le predette patologie<sup>45 49</sup>.

Attualmente in Italia, sono disponibili tre vaccini combinati esavalenti: Infanrix Hexa, impiegato dal 2000; Hexyon, utilizzato dal 2013; e Vaxelis, di recente autorizzazione.

Le loro principali caratteristiche, descritte nei relativi documenti di Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) sono presentate nella Tabella III<sup>46 47 48</sup>.

**Figura 6.**

Tassi di ospedalizzazione per malattia invasiva da *Haemophilus influenzae* nei bambini con età inferiore a 1 anno e nei bambini di 1-4 anni. Italia, periodo 2001-2013. Coperture vaccinali a 24 mesi nello stesso periodo di studio (da Martinelli et al., 2017, mod.)<sup>42</sup>.



### Immunogenicità delle componenti antigeniche: focus su pertosse, epatite B, Hib

Pur diversi in composizione, i tre vaccini sono sovrapponibili nella loro efficacia, risultando altamente protettivi contro le 6 malattie target. L'immunogenicità dei vaccini esavalenti è stata ampiamente studiata e di recente sono stati effettuati alcuni trial clinici di confronto: in particolare, gli studi condotti con schedula 2+1 riproducono uno schema vaccinale molto simile a quello proposto dal calendario italiano, sia per quanto riguarda l'età di impiego sia per le co-somministrazioni con i vaccini anti-pneumococcico e anti-rotavirus<sup>49 50</sup>. In questi studi, le risposte a ciascun antigene sono state valutate utilizzando dei correlati di sieroprotezione standard prestabiliti, ovvero livelli di concentrazione e titoli anticorpali che devono essere raggiunti perché si possa affermare che il vaccino ha determinato una protezione anticorpale (sieroprotezione). Fanno eccezione gli antigeni della pertosse, per la quale, non essendo disponibile un correlato o indicatore di sieroprotezione, la risposta al vaccino si valuta considerando se le concentrazioni di anticorpi specifici prodotti dopo la vaccinazione sono

superiori a quelle presenti prima della vaccinazione. I risultati dimostrano l'elevata immunogenicità di tutti gli antigeni di ciascun prodotto esavalente, con elevate percentuali di bambini sieroprotetti e valori sovrapponibili per ciascuna risposta anticorpale. Nello specifico, le percentuali di bambini sieroprotetti e che avevano risposto ai vaccini esavalenti sono risultate non-inferiori per tutte le concentrazioni anticorpali rispetto a quelle dei bambini immunizzati con vaccini in formulazione monovalente o a minor numero di valenze, ad esempio DTPa<sup>3 4</sup>. Sono disponibili dati clinici ed evidenze sulla sicurezza, persistenza anticorpale e efficacia su campo. I risultati del follow-up pluriennale degli studi clinici hanno confermato la presenza di concentrazioni protettive per ciascun anticorpo. È stata dimostrata una protezione efficace fino all'età del booster prescolare DTPa-IPV, mentre per l'epatite B le concentrazioni anticorpali risultavano a livelli protettivi fino all'età della pre-adolescenza, fornendo una protezione dal rischio di trasmissione nell'adolescente e nell'adulto. Inoltre, programmi di sorveglianza epidemiologica condotti in

**Tabella III.**

Riassunto delle principali caratteristiche dei vaccini esavalenti attualmente disponibili <sup>46-48</sup>.

	<b>Infanrix Hexa<sup>®</sup> 46</b>	<b>Hexyon<sup>®</sup> 47</b>	<b>Vaxelis<sup>®</sup> 48</b>
Hib -PRP	10 µg coniugato a tossoidi tetanico	12 µg coniugato a tossoidi tetanico	3 µg coniugato a proteina di membrana meningococco (OMP)
Pertosse	PT 25µg FHA 25µg PRN 8µg	PT 25µg FHA 25µg	PT 20µg FHA 20 µg PRN3 µg FIM type 2,3: 5 µg
Tossoidi difterici	Non meno di 30 UI * valore medio	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%
Tossoidi tetanici	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI
IPV Polio	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3
Epatite B - HBsAg prodotto in	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Hansenula polymorpha</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Pronto all'uso	No	Sì	Sì
Co-somministrazioni calendario PNPV	Sì	Sì	Sì
Pretermine	Sì	Sì	Sì
Età minima	Non specificato	6 settimane	6 settimane
Età massima	Nessun limite	Nessun limite	Nessun limite
Follow-up studi di persistenza anticorpale	Sì	Sì	Sì
Dati di <i>effectiveness</i>	Sì	Sì	Al momento non disponibili

diverse nazioni come Svezia, Danimarca e Germania, su patologie come la pertosse e l'Hib, hanno confermato l'*effectiveness* dei vaccini esavalenti.

Queste informazioni sono riportate negli RCP dei due esavalenti autorizzati e impiegati da più tempo, *Infanrix hexa* e *Hexyon*, e saranno disponibili in futuro per *Vaxelis*, di più recente autorizzazione.

**Pertosse**

Tutti i vaccini combinati con componenti acellulari (Pa) contengono il tossoide della pertosse (PT). Le altre componenti antigeniche della *Bordetella pertussis*, talvolta incluse, sono: l'emoagglutinina filamentosa (FHA), la pertactina (PRN) e le fimbrie di tipo 2 e 3 (FIM). I vaccini per la pertosse non differiscono solamente per la formulazione, combinazione e concentrazione in microgrammi delle singole componenti, ma anche per le diverse modalità di produzione, come ad esempio i metodi di

detossificazione e purificazione utilizzati. Pertanto, il confronto tra i diversi vaccini Pa non può basarsi solo sul numero di componenti antigenici contenuti, anche perché il contributo alla protezione immunitaria da parte di ciascun antigene non è del tutto chiaro <sup>26</sup>.

Sicuramente, il componente indispensabile è la PT, presente in tutti i vaccini Pa e direttamente responsabile dello sviluppo di una risposta anticorpale protettiva in seguito all'immunizzazione. L'FHA potrebbe avere una relativa importanza perché è l'antigene che nel tempo è meno mutato geneticamente, al contrario della PRN le cui mutazioni hanno portato alla diffusione di ceppi pertactino-resistenti. Invece, non vi sono evidenze sul contributo di protezione immunitaria dato dalle fimbrie nel neonato, mentre sembrerebbe possano avere un ruolo quando contenute nei vaccini di richiamo per l'adulto <sup>26</sup>.

Pertanto, è ben noto che neppure l'infezione naturale con

la pertosse, che ovviamente contiene "tutte le componenti", è in grado di indurre immunità permanente<sup>24 26</sup>.

Sebbene per la pertosse non sia disponibile alcun correlato o indicatore sierologico di protezione, tutti gli antigeni del vaccino anti-pertosse acellulare presenti nei vaccini esavalenti hanno dimostrato una elevata immunogenicità negli studi clinici di confronto (sia tra esavalenti che con vaccini combinati a minor numero di componenti) in termini di presenza di livelli anticorpali superiori dopo la vaccinazione rispetto al test sierologico pre-vaccinale<sup>51</sup>.

Numerose evidenze hanno chiaramente mostrato come prevenzione e controllo della pertosse siano fondate sull'adozione di un calendario vaccinale che preveda, oltre alla vaccinazione primaria nel neonato, richiami in infanzia, adolescenza ed età adulta, questi ultimi da ripetere ogni 10 anni, e sul raggiungimento e mantenimento di elevate coperture, indipendentemente dal vaccino Pa impiegato e dal numero di componenti contenuti. In particolare, in Danimarca, dove da oltre 15 anni è impiegato un vaccino Pa con sola componente la PT, la patologia è risultata ben controllata e non si sono verificati focolai epidemici<sup>52 53</sup>. Anche in Svezia, dopo 19 anni di sorveglianza epidemiologica, la pertosse risulta controllata in modo efficace in tutta la nazione, indipendentemente dal tipo di vaccino Pa utilizzato, da 1 a 5 componenti<sup>54</sup> (Fig. 7).

Come evidenziato dal gruppo tecnico sulla pertosse dell'OMS (*WHO SAGE Working Group on pertussis vaccines*), il punto chiave nel controllo della patologia rimane il raggiungimento di elevate coperture e un calendario con adeguate tempistiche nel bambino e sufficienti richiami nell'età adulta<sup>55</sup>. Le stesse considerazioni vengono riprese dall'*American Society of Pediatrics* e dal CDC nella 12a edizione del *Pink Book*, oltre che nell'ultimo *WHO Position paper on pertussis vaccines 2015* (Tab. IV).

## Epatite B

Gli attuali vaccini anti-epatite B, sia monovalenti che combinati, contengono l'antigene di superficie del virus HBV (HBs), prodotto in cellule di lievito mediante la tecnica del DNA ricombinante. Nel caso dei vaccini esavalenti, le cellule di lievito utilizzate sono *Hansenula*

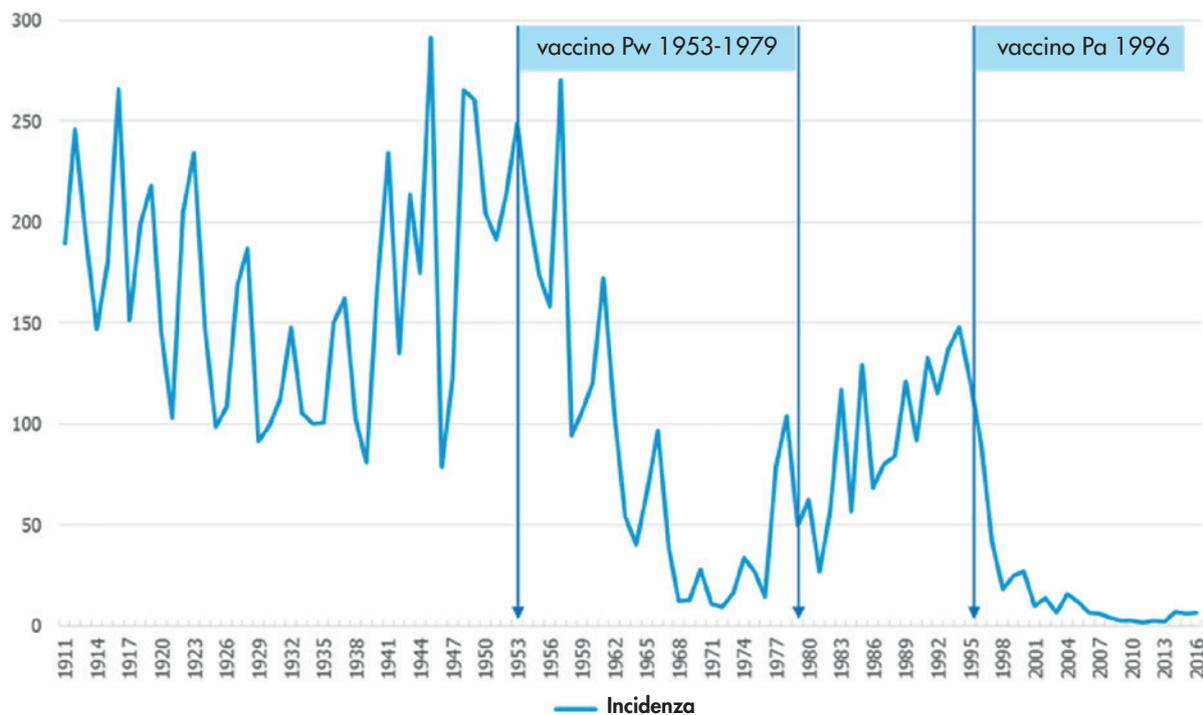
*polimorpha* e *Saccharomyces cerevisiae*: tutti gli antigeni HBs hanno dimostrato di essere altamente immunogeni, sebbene i processi di produzione differiscano nella linea cellulare utilizzata.

Negli studi clinici registrativi, sono state rilevate elevate percentuali di sieroprotezione nei bambini vaccinati, con risultati sovrapponibili nel confronto tra vaccini esavalenti e vaccino monovalente anti-epatite B (titolo anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL)<sup>49 50</sup>. Inoltre, nel follow-up degli studi clinici fino alla pre-adolescenza, gli anticorpi anti-epatite B risultano a livelli altamente protettivi in risposta alla somministrazione di una dose challenge, con importanti implicazioni per la memoria a lungo termine e protezione da possibili future infezioni<sup>46 47 56</sup>. Ulteriori studi sulle vaccinazioni per l'epatite B hanno dimostrato che, in seguito alla vaccinazione primaria effettuata nel primo anno di vita, livelli anticorpali protettivi vengono mantenuti fino all'adolescenza. Pertanto, grazie ai vaccini fino a oggi utilizzati, inclusi gli esavalenti, non risulta necessaria la somministrazione di un richiamo per l'epatite B nella popolazione generale, mentre una dose booster potrebbe essere necessaria nei soggetti a rischio e nei non-responders<sup>57 58</sup>.

## Haemophilus influenzae di tipo b (Hib)

Negli studi registrativi dei vaccini esavalenti attualmente disponibili, l'immunogenicità della vaccinazione anti-Hib è stata valutata misurando anticorpi IgG sierici contro l'antigene capsulare PRP. Le soglie fissate per la protezione a breve e a lungo termine sono, rispettivamente,  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  e  $\geq 1$   $\mu\text{g/mL}$ . Considerando questi come valori di riferimento, le risposte contro l'antigene PRP di *Haemophilus influenzae* di tipo b hanno registrato elevati livelli di sieroprotezione nei bambini vaccinati con gli esavalenti in uso<sup>49 50</sup>.

L'efficacia del vaccino contro Hib, inoltre, è supportata da diverse evidenze derivanti da sistemi di sorveglianza nazionale che monitorano l'incidenza di casi di malattia da Hib e valutano i trend pre- e post-introduzione della vaccinazione. In Germania, un sistema *population-based* che ha integrato la sorveglianza dei ricoveri ospedalieri con la diagnosi molecolare di laboratorio ha permesso di valutare l'impatto della vaccinazione anti-Hib dopo

**Figura 7.**Incidenza della pertosse in Svezia, 1911-2016 (da Pertussis surveillance in Sweden, mod.)<sup>54</sup>.

l'introduzione di prodotti tetravalenti e pentavalenti, rispettivamente nel 1996 e 1998. I primi dati di sorveglianza relativi al biennio 1998-1999 hanno mostrato che il numero di casi di malattia da Hib nei bambini di 0-5 anni è passato da 28 a 13<sup>59</sup>. Successivamente, dati relativi a un periodo più ampio (agosto 2000 - dicembre 2004) hanno permesso di stimare l'efficacia del vaccino anti-Hib in relazione alle dosi somministrate: l'efficacia del vaccino anti-Hib è stata pari al 96,7% (IC 95%: 87,7-99,1) per il ciclo primario completo, e al 98,5% (IC 95%: 94,5-99,6) per la dose booster. Le stime di efficacia della componente anti-Hib nei vaccini esavalenti non hanno mostrato differenze significative rispetto ai vaccini combinati tetra e pentavalenti<sup>60</sup>.

Per quanto riguarda l'Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione universale contro Hib, l'incidenza di malattia invasiva causata da Hib nei bambini di età inferiore ai 5 anni è aumentata da 2,5/100.000 nel 1994 a 4,5/100.000 nel 1998, un trend molto probabilmente attribuibile all'attuazione di una sorveglianza attiva per la malattia invasiva da Hib basata su dati di laboratorio, implementata in quel periodo

in alcune regioni italiane. Dal 1999, dopo l'introduzione della vaccinazione anti-Hib con schedula 2+1, si è registrato un eccellente controllo della malattia, evidenziato dalla riduzione dei tassi di ospedalizzazione per malattia invasiva<sup>42</sup> (Fig. 5).

#### Come viene valutata l'immunogenicità e l'efficacia dei vaccini esavalenti in ogni loro singola componente antigenica?

I vaccini esavalenti sono stati studiati in trial clinici in cui l'immunogenicità di ogni singola componente antigenica è stata valutata in base alla produzione di anticorpi specifici. Tutte le componenti antigeniche dei tre esavalenti hanno dimostrato un'elevata immunogenicità, determinando produzione di concentrazioni anticorpali a livelli protettivi. Ulteriore conferma è data dai risultati del follow-up degli studi clinici che dimostrano la persistenza anticorpale e la memoria immunitaria. In aggiunta, i risultati dei programmi di sorveglianza epidemiologica raccolti durante l'impiego dei vaccini combinati, inclusi gli esavalenti da più tempo disponibili, hanno dimostrato una elevata efficacia reale nel prevenire le malattie target.

**Tabella IV.****Raccomandazioni ed evidenze di impiego dei vaccini Pa<sup>a,f</sup>.**

Plotkin et al., 2013 <sup>a</sup> .	Programmi di sorveglianza nazionali hanno dimostrato l'efficacia di ogni vaccino Pa nel raggiungere un eccellente controllo della pertosse
WHO, 2016 <sup>b</sup>	Studi long-term di sorveglianza nazionali condotti in Svezia e Danimarca, dove vengono usati anche vaccini a 1 e 2 componenti, hanno dimostrato alti livelli di effectiveness nel prevenire la pertosse indipendentemente dal contenuto antigenico dei diversi vaccini Pa utilizzati. Tutti i vaccini Pa polivalenti hanno dimostrato alti livelli di effectiveness nel prevenire la pertosse indipendentemente dagli Pa in questi contenuti
WHO SAGE Working Group, 2014 <sup>c</sup>	Non ci sono sufficienti evidenze per concludere che un tipo di vaccino Pa è superiore rispetto agli altri. Invece, i dati disponibili rafforzano l'importanza di raggiungere e mantenere alte coperture e di implementare adeguati schedule e calendari vaccinali
CDC Pink Book, 2015 <sup>d</sup>	L'efficacia dei diversi vaccini Pa varia tra 80 e 85% mentre i rispettivi intervalli di confidenza di questi si sovrappongono tra loro, suggerendo che nessuno dei vaccini Pa è significativamente più efficace degli altri
American Academy of Pediatrics, 1997 <sup>e</sup>	Sebbene i diversi vaccini Pa disponibili differiscano nella loro formulazione dagli antigeni della pertosse, la loro efficacia è simile
Gabutti, Azzari, Bonanni et al., 2015 <sup>f</sup>	È importante tener presente che l'uso degli attuali vaccini polivalenti con Pa ha permesso il raggiungimento e mantenimento di alte coperture vaccinali che, indipendentemente dal tipo di vaccino e dal numero di Pa in questi contenuti, è il fattore chiave per interventi vaccinali di successo con la pertosse

<sup>a</sup> Plotkin, et al. *Vaccines*. 6<sup>th</sup> ed. Scotland: Elsevier/Saunders 2013; <sup>b</sup> World Health Organization. *WHO position paper on pertussis vaccines 2015*. *Vaccine* 2016;34:1423-5; <sup>c</sup> WHO SAGE Working Group on pertussis vaccines. 2014; <sup>d</sup> CDC Pink Book. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 2015. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf); <sup>e</sup> American Academy of Pediatrics. *Acellular pertussis vaccine: recommendations for use as the initial series in infants and children*. *Pediatrics* 1997;99; <sup>f</sup> Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. *Pertussis: current perspectives on epidemiology and prevention*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11.

**CO-SOMMINISTRAZIONE CON ALTRI VACCINI**

La sicurezza e l'immunogenicità dei vaccini esavalenti non presentano variazioni significative quando essi sono co-somministrati con altri vaccini previsti dal calendario vaccinale dell'infanzia<sup>61</sup>. Gli studi clinici dei tre prodotti esavalenti hanno dimostrato elevati standard di immunogenicità e sicurezza della schedula esavalente 2+1 in co-somministrazione con vaccino anti-pneumococcico e anti-rotavirus<sup>648 49</sup>. L'ulteriore sviluppo clinico ha inoltre confermato la co-somministrabilità con vaccini quali il coniugato anti-meningococcico, l'anti-morbillo, parotite, rosolia e anti-varicella. Le indicazioni per tutte le possibili co-somministrazioni sono riportate nei relativi RCP<sup>46 47 48</sup>.

In generale, come raccomandato nella guida del CDC sulle co-somministrazioni, tutti i vaccini possono essere somministrati nella stessa seduta, senza alcun limite nel numero (se per iniezione, in siti separati), a meno che non siano presenti esplicite controindicazioni riportate in RCP<sup>62 63</sup>.

**Come avviene la co-somministrazione?**

In generale, tutti i vaccini possono essere somministrati nella stessa seduta, a meno di esplicite controindicazioni. Questa modalità di impiego è stata studiata negli studi clinici e ha dimostrato un elevato profilo di sicurezza ed efficacia.

**SICUREZZA DEI VACCINI ESAVALENTI**

I vaccini possono essere considerati tra i prodotti farmaceutici più controllati e sicuri. Prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dell'introduzione nei programmi di immunizzazione, sono sottoposti a diverse fasi di valutazione della sicurezza ed efficacia. Una volta autorizzati, i processi produttivi sono oggetto di controlli accurati e continui e i presunti eventi avversi sono costantemente monitorati e analizzati, al fine di garantire all'intera popolazione vaccini sicuri e di alta qualità. Inoltre, la produzione dei vaccini è controllata nel rispetto di standard indicati da organismi internazionali quali l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'OMS.

Sebbene i vaccini attualmente utilizzati nei programmi di immunizzazione siano sicuri ed efficaci, essi, come tutti i farmaci, non sono esenti da possibili eventi avversi, se pur rari, a seguito della vaccinazione. Viene definito evento avverso a vaccinazione (AEFI: *adverse events following immunization*) "qualsiasi evento clinico avverso che si verifica successivamente alla somministrazione di un vaccino e che non ha necessariamente un rapporto causale con l'uso del vaccino" <sup>64</sup>.

I risultati delle analisi dei *safety report* raccolti negli studi clinici sui prodotti esavalenti hanno dimostrato una buona tollerabilità di questi vaccini, confermata sia dai follow-up degli studi che dai sistemi di sorveglianza post-commercializzazione di fase IV. I risultati della sicurezza dei vaccini esavalenti sono inclusi nei relativi RCP <sup>46-48</sup>.

In generale, è stato registrato un tasso più elevato, ma non clinicamente significativo, di febbre e sintomi locali (da lievi a moderati, e comunque transitori) rispetto ai vaccini con minore numero di componenti. Tuttavia, l'impiego di vaccini combinati esavalenti risulta nel complesso più sicuro perché, sottoponendo il bambino a una sola iniezione anziché a sei, si riduce la frequenza totale delle reazioni, il che si verifica anche per la co-somministrazione con altri vaccini previsti per l'infanzia <sup>5 65 66</sup>.

Dati dettagliati sulla sorveglianza post-commercializzazione dei vaccini in Italia ci derivano dall'ultimo rapporto dell'AIFA, che riassume le attività di sorveglianza post-marketing sui vaccini condotte in Italia nell'anno 2016 <sup>67</sup>. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse a vaccino esavalente, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2016 sono state 1.127. Le reazioni gravi sono state 188, il 16,7% delle segnalazioni sospette incluse nell'RNF. La maggior parte delle segnalazioni (n. 845, 75%) si riferisce alla somministrazione contemporanea di esavalente e altri vaccini (in particolare il vaccino contro lo pneumococco), coerentemente con la co-somministrazione prevista dal calendario vaccinale.

Come per gli altri vaccini, la maggior parte delle reazioni sono di natura lieve e transitoria. Le dieci reazioni segnalate dopo vaccino esavalente in ordine di frequenza sono descritte nella Tabella V.

In merito alla SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*),

nel Rapporto si ribadisce che non vi è alcuna evidenza di relazione causale tra l'esposizione ai vaccini e la SIDS, e che l'incidenza di questa è la stessa sia in presenza che in assenza di vaccinazione. Il fatto che una SIDS si possa verificare a breve distanza dalla vaccinazione non implica, quindi, alcun rapporto di causa effetto.

Ulteriore supporto a un utilizzo sicuro dei vaccini è la Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni, inclusa quella esavalente, in cui vengono distinte le controindicazioni reali da quelle false <sup>68</sup> (Tab. VI).

### Come viene valutata la sicurezza dei vaccini esavalenti?

La sicurezza dei vaccini esavalenti è stata studiata nei trial clinici che vengono condotti prima dell'autorizzazione all'impiego. Il monitoraggio post-marketing condotto dall'AIFA, assicurato per tutto il periodo in cui i vaccini vengono utilizzati, ha confermato l'elevata sicurezza dei vaccini esavalenti.

### Tabella V.

Prime dieci reazioni segnalate in ordine di frequenza dopo somministrazione di esavalenti nel 2016 <sup>67</sup>.

Tipo di reazione	Frequenza (n°)
Piressia	618
Iperpiressia	146
Pianto	124
Irritabilità	100
Sonnolenza	91
Tumefazione in sede di vaccinazione	55
Eritema in sede di vaccinazione	51
Dolore in sede di vaccinazione	49
Agitazione	41
Diarrea	40

### CONSIDERAZIONI PRATICHE

#### Il riassunto delle caratteristiche del prodotto: precisazioni sulla terminologia

La terminologia usata negli RCP dei vaccini, talvolta fonte di confusione interpretativa, è stata di recente ap-

**Tabella VI.**

Controindicazioni (vere e false) e precauzioni all'utilizzo della vaccinazione esavalente <sup>68</sup>.

Difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio, Hib (esavalente)		
<p><b>Controindicazioni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose</li> <li>– reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino</li> </ul> <p><b>Controindicazioni temporanee</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– encefalopatia non attribuibile ad altra causa entro sette giorni dalla somministrazione di una precedente dose di esavalente fino a chiarimento della causa o stabilizzazione della malattia</li> </ul>	<p><b>Precauzioni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– encefalopatie ed encefalopatie epilettiche prococi, inclusa la S. di West, fino a quando l'eziologia non è stata definita o il quadro clinico non può essere considerato stabilizzato</li> <li>– S. di Guillain-Barré e sindromi correlate entro sei settimane dalla somministrazione di una precedente dose di vaccino</li> <li>– malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre</li> <li>– nevrite periferica dopo la somministrazione di una precedente dose</li> <li>– orticaria generalizzata immediata dopo somministrazione di una precedente dose</li> <li>– prematurità estrema</li> <li>– reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa)</li> <li>– reazione da immunocomplessi (es. Arthus) dopo somministrazione di precedente dose</li> </ul>	<p><b>False controindicazioni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– anamnesi positiva per convulsioni febbrili</li> <li>– disturbi neurologici stabilizzati (es. convulsioni ben controllate, paralisi cerebrale, ritardo dello sviluppo)</li> <li>– episodio di ipotonia-iporesponsività nelle 48 ore successive la somministrazione di una precedente dose di esavalente</li> <li>– febbre oltre 40,5°C dopo una precedente dose di esavalente</li> <li>– pianto persistente e incontrollato per più di tre ore dopo una precedente somministrazione di esavalente</li> <li>– precedenti familiari di SIDS</li> <li>– prematurità non estrema</li> <li>– storia di reazione locale estesa dopo precedente dose</li> <li>– storia clinica di pertosse</li> <li>– storia familiare di convulsioni</li> <li>– storia familiare di eventi avversi dopo una somministrazione di Pa o Pw</li> </ul>

profondita in un documento di chiarimento redatto da esperti di Società Scientifiche del Board Calendario per la Vita <sup>69</sup>. Le precisazioni fatte in quel documento vengono di seguito riportate.

Una delle parti fondamentali è il paragrafo 4.1 che stabilisce le indicazioni di utilizzo del vaccino, anche con valore medico-legale. Il paragrafo 4.2 indica la posologia e il modo di somministrazione dei vaccini. Gli altri paragrafi contengono specifiche sui gruppi di popolazione nei quali sono stati effettuati gli studi di efficacia e sicurezza, dati su interazioni con altri farmaci (paragrafo 4.5) e sulle proprietà farmacodinamiche (paragrafo 5.1). Le informazioni contenute in questi paragrafi non vanno confuse con le indicazioni del vaccino. Ad esempio, relativamente all'età di impiego, i vaccini esavalenti hanno come indicazione "a partire dalle 6 settimane di vita", senza un limite superiore di utilizzo. Considerando che contengono una dose di antigeni "pediatrica", anche se questa indicazione non è contenuta in scheda tecnica, il loro uso è raccomandato fino a 7 anni di età. Come logico, sia i vaccini sia i farmaci utilizzati in campo terapeutico sono studia-

ti solitamente nelle fasce di età in cui è previsto il loro maggiore utilizzo. Tuttavia, il fatto che un vaccino abbia studi di sicurezza fino, ad esempio, a 15/24/36 mesi non ne preclude l'utilizzo in fasce di età superiore, come del resto riportato nelle indicazioni per i vaccini esavalenti e opportunamente precisato anche dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

Un ulteriore esempio è quello dell'impiego in particolari gruppi di bambini, come i nati pretermine. In questo caso, sebbene non sia presente una indicazione specifica al paragrafo 4.1, la somministrabilità è confermata sia dall'assenza di relative controindicazioni (paragrafo 4.3) sia dalla presenza di specifiche precauzioni relative ai nati molto prematuri, ugualmente riportate negli RCP dei tre vaccini esavalenti (paragrafo 4.4). Inoltre, come indicato dall'AIFA nel Bollettino di Informazione sui Farmaci, è definito *off-label* l'impiego nella pratica clinica di farmaci, o anche vaccini, già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato <sup>70</sup>. Pertanto, tenendo anche conto della normativa vigente che regola l'uso *off-label* dei medici-

nali e l'osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate (art. 3 D.Lgs. 17 febbraio 1998, convertito in legge 8 aprile 1998)<sup>71</sup>, possiamo concludere che tutti e tre i vaccini esavalenti possono essere utilizzati fino a 7 anni di età e che possono essere utilizzati in bambini nati prematuri. In sostanza, l'utilizzo degli esavalenti nei nati prematuri e in tutti i soggetti fino a 7 anni è da considerarsi come impiego *on-label*, cioè adeguato a quanto previsto in RCP.

### Schedula e posologia specifica

I risultati ottenuti negli studi condotti con schedula 2+1, con somministrazioni al 3°, 5° e 11°-13° mese di età, hanno dimostrato che le risposte anticorpali raggiungono elevati livelli di sieroprotezione per tutti gli antigeni dei tre esavalenti<sup>49 50</sup>.

I due esavalenti da più tempo autorizzati e impiegati con schedula 2+1 hanno dimostrato di prevenire le sei malattie per le quali determinano immunità, riscontro ottenuto dal follow-up degli studi clinici e dall'analisi dei programmi di sorveglianza epidemiologica<sup>46 47 48</sup>.

### Età di impiego e recupero degli inadempienti

Tutti i vaccini esavalenti sono indicati in tutti i bambini a partire dalle 6 settimane di età e, come descritto in RCP, non è presente alcun limite di età superiore.

Le raccomandazioni del Board del Calendario per la Vita per il recupero delle vaccinazioni nei bambini inadempienti sono state ribadite dal Ministero della Salute: l'impiego dei vaccini esavalenti è raccomandato fino a 7 anni di età. Entrambi, Board e Ministero, raccomandano agli operatori di proporre ai genitori, quale prima scelta, la somministrazione del vaccino esavalente (Tab. VII), in quanto esso consente di ridurre al minimo il numero delle sedute e il numero delle somministrazioni e di minimizzare anche i possibili effetti collaterali<sup>69 72</sup>.

Le raccomandazioni del Board e del Ministero della Salute sono in linea con quelle contenute nel position paper sulle vaccinazioni della Società Italiana di Farmacologia (SIF), redatto insieme alla Società Italiana di Pediatria (SIP), di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SITI), alla Federazione dei Medici Pediatri di Famiglia (FIMP) e a quella dei Medici di

Medicina Generale (FIMMG). Il documento, approvato dall'Istituto Superiore di Sanità, raccomanda l'impiego fino a 7 anni dei vaccini che contengono antigeni in concentrazione pediatrica, come gli esavalenti.

Anche l'ECDC (Tab. VIII) e l'OMS (Tab. IX) raccomandano l'impiego dei vaccini pediatrici, come gli esavalenti, nei bambini più grandi, in linea con le indicazioni dell'EMA su questa tipologia di vaccini<sup>73 74</sup>.

Pertanto, l'impiego dei vaccini esavalenti è supportato:

- dalle evidenze degli studi registrativi (efficacia e sicurezza) condotti nei gruppi di popolazione che comprendono le fasce di età in cui è previsto il loro maggiore utilizzo;
- dall'esperienza di vaccini combinati con simile formulazione, come ad esempio i tetravalenti, già studiati e indicati fino a età più elevate (DTPa-IPV fino a 12 anni di età);
- dagli studi di farmacovigilanza e sorveglianza post-marketing;
- dalle raccomandazioni di società scientifiche, organizzazioni internazionali e dal Ministero della Salute.

### Vaccinazione nei nati pretermine

L'OMS definisce come pretermine il bambino nato prima della 37ª settimana di gestazione; inoltre, la prematurità si distingue in lieve, media e grave in base all'età gestazionale alla nascita (Tab. X)<sup>75</sup>.

Nel calendario vaccinale del PNPV non viene fatta alcuna differenza tra nati a termine e prematuri, indicando che tutti i bambini vengano vaccinati con esavalente dal 3° mese di vita<sup>9</sup>.

I risultati di una recente revisione della letteratura hanno confermato che tutte le vaccinazioni, monovalenti e combinate, danno sufficiente garanzia di protezione quando somministrate nei nati pretermine, con la sola eccezione del vaccino monovalente contro l'epatite B che, quando somministrato alla nascita (nati da madri HBsAg positive), conferisce una risposta immunitaria inferiore e va ripetuto a un mese di vita per ottenere una protezione adeguata. Concentrazioni di anti-HBs sufficienti e protettive vengono prodotte dai bambini nati pretermine al completamento della schedula vaccinale esavalente a 9-12 mesi di vita<sup>76</sup>.

**Tabella VII.**Prima scelta per il recupero delle vaccinazioni nei bambini inadempienti rispetto al decreto sull'obbligo vaccinale<sup>69</sup>.

<b>BAMBINI DA 0 A 7 ANNI OPZIONE 1 (PRIMA SCELTA PREFERIBILE) 3 visite, 4 somministrazioni</b>		
<b>Vaccino</b>	<b>Esavalente (DTPa IPV EpB Hib)</b>	<b>Tetavalente (morbillo, parotite, rosolia ± varicella)</b>
<b>Nome commerciale</b>	<b>Infarix Hexa Hexyon Vaxelis</b>	<b>Mmravaxpro/Priorix Proquad/Priorix tetra</b>
Primo accesso	X	X
Secondo accesso (dopo due mesi dal primo)	X	
Terzo accesso (dopo sei mesi dal secondo)	X	(X)

La vaccinazione anti-varicella è obbligatoria per i nati dal 2017 dopo il compimento del 12° mese di vita; può essere comunque effettuata se richiesta a tutti gli appartenenti alle coorti di nascita interessate proponendo il vaccino quadrivalente MPRV (o MPR+V) invece di MPR. (X): indica che il terzo accesso per l'esavalente può essere utilizzato per effettuare la seconda dose di MPR(V) nei bambini che hanno già superato i 6 anni. Nei più piccoli, la seconda dose può essere effettuata, come da calendario, al 5°-6° anno di vita.

**Tabella VIII.**Raccomandazioni ECDC per il recupero delle vaccinazioni<sup>73</sup>.

<b>Malattia/fascia di età</b>	<b>Bambini e adolescenti (&lt; 18 anni)</b>	<b>Adulti (&gt; 18 anni)</b>
Difterite, tetano, pertosse, polio, Hib	Somministrare a individui ≥ 2 mesi 3 dosi di vaccini contenenti DTPa-IPV-Hib (componente Hib solo per bambini < 6 anni, a meno di altre raccomandazioni specifiche per Paese), almeno a un mese di distanza, seguiti da una dose di richiamo secondo le Linee Guida nazionali. I vaccini combinati pentavalenti ed esavalenti sono autorizzati fino a 6 anni di età	Somministrare a tutti gli adulti tre dosi di dTpa-IPV contenenti vaccini secondo le Linee Guida nazionali

Inoltre, i risultati della sorveglianza epidemiologica delle malattie invasive da Hib in Toscana nel 2007-2017, periodo in cui è stato impiegato prima Infarix Hexa e dopo Hexyon in tutti i bambini, inclusi i nati pretermine, hanno dimostrato che entrambi i vaccini esavalenti sono sicuri ed efficaci, non essendo stato registrato alcun caso di malattia tra i bambini vaccinati nel periodo in studio (se si eccettua un bambino con difetto anticorpale congenito, incapace di produrre anticorpi a livelli protettivi)<sup>77</sup>.

I tre esavalenti non presentano un'indicazione specifica al punto 4.1 dell'RCP relativa ai nati pretermine. Gli RCP di Infarix hexa e di Vaxelis riportano la presenza di dati clinici sulla somministrazione nei prematuri, sebbene su

un numero limitato di neonati. Hexyon non dispone di dati specifici sui nati pretermine in scheda tecnica, ma sono stati raccolti dati di utilizzo e di *effectiveness* in un programma di sorveglianza epidemiologica in Toscana. A riprova del fatto che l'impiego dei tre esavalenti rispetta pienamente le indicazioni terapeutiche autorizzate, gli RCP dei tre vaccini riportano al punto 4.4 (*Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*) le medesime informazioni sui nati "molto pretermine", cioè nati prima della 28ª settimana e con anamnesi positiva di insufficienza respiratoria. In questi bambini, infatti, considerato il rischio potenziale di insorgenza di apnea, è necessario monitorare la respirazione in ambito ospedaliero per le 48-72 ore successive alla sommi-

**Tabella IX.**Raccomandazioni OMS per il recupero delle vaccinazioni <sup>74</sup>.

Antigene	Età della prima dose	Dosi in serie primarie (minimo intervallo tra dosi)	Serie primarie interrotte	Dosi per coloro che iniziano tardi la vaccinazione		Booster
				Se ≤ 12 mesi di età	Se > 12 mesi di età	
<b>Raccomandazioni per tutti i programmi di immunizzazione</b>						
Vaccini contenenti DTP	6 sett. (minimo)	3 dosi (4 sett.)	Riprendere senza ripetere la dose precedente	3 dosi	3 dosi con un intervallo di almeno 4 sett. tra la 1a e la 2a dose e 6-12 mesi tra la 2a e la 3a dose (se > 7 anni usare solo Pa contenente vaccino; se > 4 anni Td contenente vaccino è preferito e dovrebbe essere usato solo per > 7 anni)	3 boosters: 12-23 mesi (vaccini contenenti DTP); 4-7 anni (Td contenente vaccino); e 9-15 anni (Td contenente vaccino) Se la vaccinazione antitetanica è iniziata in adolescenza o età adulta, occorrono solo 5 dosi per la protezione permanente

sett.: settimana; IPV: vaccino antipolio inattivato; bOPV: vaccino antipolio orale bivalente; DTP: vaccino contro difterite, tetano e pertosse; Pa: vaccino acellulare; Td: vaccino contro tetano/difterite.

nistrazione. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rinviata <sup>46-48</sup>.

Queste precauzioni sono valide per tutti i vaccini pediatrici somministrabili nei neonati e per i quali è previsto anche l'impiego nei pretermine, inclusi i molto prematuri. Pertanto, tutti i vaccini esavalenti possono essere impiegati nei nati pretermine, con schedula 2+1 e rispettando le stesse tempistiche dei nati a termine, senza ritardare l'immunizzazione.

**Vaccinazione nei nati da madre HBsAg positiva**

I vaccini esavalenti disponibili riportano in RCP la possibilità di impiego nei bambini nati da madri HBsAg positive <sup>46 47 48</sup>. Il calendario del PNPV 2017-2019 prevede la vaccinazione monovalente per l'epatite B alla nascita e a 30 giorni di vita. In questi bambini, la serie vaccinale prosegue con la schedula 2+1 dell'esavalente <sup>9</sup>. Come dimostrato da una revisione di studi clinici, questo schema garantisce la produzione di concentrazioni anticorpali protettive in tutti i bambini, inclusi i nati pretermine <sup>76</sup>.

**Intercambiabilità**

Data l'esistenza di vaccini combinati contenenti componenti leggermente diverse, spesso gli operatori si chiedono come proseguire il ciclo se il precedente vaccino somministrato è sconosciuto o non è più disponibile al momento della somministrazione della dose successiva.

In generale, è preferibile continuare la schedula vaccinale con lo stesso prodotto con il quale è stata iniziata l'immunizzazione <sup>78</sup>. Sebbene sia possibile, se non espressamente controindicato in scheda tecnica, utilizzare un vaccino esavalente diverso rispetto a quello impiegato nella dose precedente della schedula, è opportuno che siano disponibili dati relativi di sicurezza ed efficacia, e che questa modalità di impiego sia descritta in RCP <sup>5 46-48</sup>.

A oggi, solamente l'esavalente Hexyon possiede questi requisiti, e le relative modalità di impiego sono così descritte in RCP.

**Modalità di preparazione: siringa pre-riempita o da ricostituire**

Mentre Hexyon e Vaxelis sono disponibili in formulazione *fully-liquid*, cioè in siringa pre-riempita e

**Tabella X.**Classificazione dei nati pretermine in settimane di gestazione <sup>75</sup>.

Classificazione prematurità	Settimane di gestazione
Lieve	da 32 a < 37
Media	da 28 a 32
Grave	< 28

pronta all'uso, Infanrix hexa richiede, prima della somministrazione, la ricostituzione nella siringa principale dell'antigene per l'Hib, contenuto invece in un flaconcino <sup>46-48</sup>.

Diversi studi hanno confrontato queste tipologie di vaccino, con risultati di riduzione di circa 5 volte del rischio di possibili errori nella preparazione e con dimezzamento del tempo di somministrazione per quelli in formulazione in siringa pre-riempita rispetto ai vaccini che richiedono un processo di ricostituzione <sup>79-82</sup>.

**CONCLUSIONI**

In considerazione di quanto descritto ed evinto dalla letteratura e dagli studi registrativi dei vaccini esavalenti, insieme alle recenti raccomandazioni sul loro utilizzo del Board del Calendario per la Vita, si può concludere che:

- i vaccini combinati permettono di ridurre il numero di somministrazioni e quindi la frequenza di reazioni locali al sito di iniezione e di pianto, oltre a ridurre il numero di visite e accessi necessari per il completamento del calendario vaccinale;
- studi clinici hanno dimostrato che i tre vaccini esavalenti hanno un elevato profilo di immunogenicità e sicurezza;

- i vaccini esavalenti possono essere co-somministrati nella stessa seduta vaccinale con i vaccini anti-pneumococcico e anti-rotavirus, come previsto nel calendario del PNPV;
- i vaccini esavalenti possono essere somministrati nei nati pretermine con schedula 2+1, senza ritardare l'inizio del ciclo di immunizzazione; inoltre, per i nati gravemente prematuri (cioè nati prima della 28<sup>a</sup> settimana di gestazione) e con insufficienza respiratoria vanno seguite le precauzioni di impiego descritte in RCP;
- due vaccini esavalenti presentano in RCP dati di persistenza anticorpale, dimostrata dal follow-up degli studi clinici (fino a 9-11 anni per gli anticorpi anti-HBs) e dati di *effectiveness* dai programmi di sorveglianza epidemiologica; per il terzo vaccino, di più recente autorizzazione, gli stessi dati saranno disponibili tra alcuni anni;
- tutti gli esavalenti sono altamente efficaci nel prevenire la pertosse, come dimostrato dai relativi programmi di sorveglianza; la vaccinazione della mamma in gravidanza risulta l'intervento più efficace per la prevenzione della malattia nei primi mesi di vita;
- non ci sono differenze di immunogenicità tra le diverse formulazioni di antigeni;
- è preferibile continuare la schedula con lo stesso vaccino con il quale è stata iniziata, mentre l'eventuale intercambiabilità è opportuno sia indicata in RCP;
- la formulazione in siringa pre-riempita riduce il rischio di possibili errori e il tempo di preparazione e somministrazione.

## Bibliografia

- 1 Agenzia Italiana del Farmaco. *Vaccinazioni come strumento di sanità pubblica: le conclusioni del Consiglio UE*. [www.aifa.gov.it/content/vaccinazioni-come-strumento-di-sanita%27-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue](http://www.aifa.gov.it/content/vaccinazioni-come-strumento-di-sanita%27-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue).
- 2 Skibinski D, Baudner B, Singh M, et al. *Combination vaccines*. *J Global Infectious Diseases* 2011;3:63.
- 3 Decker MD. *Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice*. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(Suppl 11):S10-8.
- 4 Maman K, Zöllner Y, Greco D, et al. *The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2132-41.
- 5 Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, et al. *New perspectives for hexavalent vaccines*. *Vaccine* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.063>.
- 6 Vidor E, Soubeyrand B. *Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools*. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1575-82.
- 7 Plotkin S, Robinson J, Cunningham G, et al. *The complexity and cost of vaccine manufacturing - an overview*. *Vaccine* 2017;35:4064-71.
- 8 Rizzo C, Filia A, Rota MC (ISS Epicentro). *Obbligo vaccinale: cos'è e perché è importante*. [www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinale.asp](http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinale.asp).
- 9 Ministero della Salute. *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019*.
- 10 *Diphtheria - Annual Epidemiological Report for 2015*. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-diphtheria.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-diphtheria.pdf).
- 11 ISS Epicentro. *Difterite, aggiornamenti*. [www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/aggiornamenti.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/aggiornamenti.asp).
- 12 ISS Epicentro. *Difterite in Italia*. [www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/DifteriteItalia2017.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/difterite/DifteriteItalia2017.asp).
- 13 Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. *Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing Corynebacterium diphtheriae biovar mitis in the United Kingdom, 2003-2012*. *Euro Surveill* 2014;19:20819.
- 14 Monaco M, Mancini F, Ciervo A, et al. *La difterite: è ancora una malattia da sorvegliare?* *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28:3-8.
- 15 ECDC. *Tetanus, annual epidemiological report for 2015*. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-tetanus.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-tetanus.pdf).
- 16 Epicentro. *"I vaccini? Funzionano!"*. *Settimana europea e mondiale delle vaccinazioni 2017*. [www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp](http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp).
- 17 Filia A, Bella A, Hunolstein C, et al. *Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults*. *Vaccine* 2014;32:639-44.
- 18 Epicentro. *Tetano. Aspetti epidemiologici. In Italia*. [www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/EpidItalia.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/EpidItalia.asp).
- 19 CDC Pink Book. *Pertussis Chapter*. 2012. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf).
- 20 Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, et al. *Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004*. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:194-8.
- 21 Stefanelli P, Buttinelli G, Vacca P, et al. *Severe pertussis infection in infants less than 6 months of age: clinical manifestations and molecular characterization*. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1073-7.
- 22 Berbers GAM, de Greeff SC, Mooi FR. *Improving pertussis vaccination*. *Hum Vaccin* 2009;5:497-503.
- 23 Fedele G, Carollo M, Palazzo R, et al. *Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants*. *Infection* 2017;45:171-8.
- 24 Gabutti G, Rota MC. *Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy*. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:4626-38.
- 25 ECDC. *Pertussis, annual epidemiological report for 2015*. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-pertussis.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-pertussis.pdf).
- 26 Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. *Pertussis, current perspectives on epidemiology and prevention*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:108-17.
- 27 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:131-5.
- 28 Bull World Health Organ. *Europe to be certified free of polio*. *PMCID* 2002;80:688.
- 29 ISS Epicentro. *Poliomielite*. [www.epicentro.iss.it/problemi/polio/aggiornamenti.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/polio/aggiornamenti.asp).
- 30 Ministero della Salute. *Poliomielite*. [www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?lingua=italiano&id=117&area=Malattie\\_infettive](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=117&area=Malattie_infettive).
- 31 ISS Epicentro. *Vaccini e vaccinazioni*. [www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinaleStoria.asp](http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinaleStoria.asp).
- 32 ECDC. *Polio, annual epidemiological report ECDC 2016*.
- 33 Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, et al. *The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state*. *Proc Biol Sci* 1993;253:197-201.
- 34 Hatzakis A, Wait S, Bruix J, et al. *The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat* 2011;18(Suppl 1):1-16.

- <sup>35</sup> Legge 27 maggio 1991, n. 165. *Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite virale B*. GU n.127 del 1-6-1991.
- <sup>36</sup> ISS Epicentro. *Epatite virale - aspetti epidemiologici*. [www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp).
- <sup>37</sup> AUSL Modena. *Epatite B. La malattia*. [www.ausl.mo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/8125](http://www.ausl.mo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/8125).
- <sup>38</sup> Romanò L, Paladini S, Zanetti A. *Twenty years of universal vaccination against Hepatitis B in Italy: achievements and challenges*. J Public Health Res 2012;1:126-9.
- <sup>39</sup> Epicentro. *Epatiti virali. Aspetti epidemiologici, Italia*. [www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/epatite/EpidemiologiaItalia.asp).
- <sup>40</sup> World Health Organization. *Haemophilus influenzae type B. Disease burden*. [www.emro.who.int/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html](http://www.emro.who.int/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html).
- <sup>41</sup> Whittaker R, Economopoulou A, Dias J, et al. *Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 2007-2014*. Emerg Infect Dis 2017;23:396-404.
- <sup>42</sup> Martinelli D, Azzari C, Bonanni P, et al. *Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy*. Vaccine 2017;35:6297-6301.
- <sup>43</sup> Istituto Superiore Sanità. *Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 16 novembre 2016*. [www.iss.it/binary/mabi/cont/Report\\_MBI\\_20161116\\_v11.pdf](http://www.iss.it/binary/mabi/cont/Report_MBI_20161116_v11.pdf).
- <sup>44</sup> SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. *I vaccini e le vaccinazioni*. [www.igienistionline.it/docs/2017/09sif.pdf](http://www.igienistionline.it/docs/2017/09sif.pdf).
- <sup>45</sup> Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, et al. *Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age*. Clin Microbiol Infect 2014;20:76-85.
- <sup>46</sup> *Infanrix hexa*, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- <sup>47</sup> *Hexyon*, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- <sup>48</sup> *Vaxelis*, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- <sup>49</sup> Vesikari T, Silfverdal S, Jordanov E, et al. *A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month schedule*. Pediatr Infect Dis J 2017;36:87-93.
- <sup>50</sup> Silfverdal S, Icardi G, Vesikari T, et al. *A phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months*. Vaccine 2016;34:3810-6.
- <sup>51</sup> Corsello G. *La pertosse: una malattia che si sconfigge con adeguate coperture vaccinali*. RIAP 2017;3:1-8.
- <sup>52</sup> Hviid A, Stellfeld M, Andersen P, et al. *Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark*. Vaccine 2004;22:3530-4.
- <sup>53</sup> Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner M, et al. *Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults - a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience*. Vaccine 2013;31:5178-91.
- <sup>54</sup> *Pertussis surveillance in Sweden. Nineteen-year report*. [www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/65ed8f6dbdab4999bc358fcd9b657e77/pertussis-sweden-nineteen-year-report.pdf](http://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/65ed8f6dbdab4999bc358fcd9b657e77/pertussis-sweden-nineteen-year-report.pdf).
- <sup>55</sup> SAGE Working Group. *Report on pertussis vaccines*. [www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_report\\_final.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf).
- <sup>56</sup> Bialek S, Bower W, Novak R, et al. *Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth a 15-year follow-up study*. Pediatr Infect Dis J 2008;27:881-5.
- <sup>57</sup> But DY-K, Lai C-L, Limb W-L, et al. *Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children*. Vaccine 2008;26:6587-91.
- <sup>58</sup> European Consensus Group on Hepatitis B immunity. *Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?* Lancet 2000;355:561-5.
- <sup>59</sup> von Kries R, Kalies H, Schmitt HJ. *DTPa(+)/Hib combination vaccines: the German experience*. An Pediatr (Barc) 2003;58(Suppl 5):22-6. [www.analesdepediatria.org/en/pdf/13048831/S300](http://www.analesdepediatria.org/en/pdf/13048831/S300).
- <sup>60</sup> Kalies H, Grote V, Siedler A, et al. *Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive Haemophilus influenzae type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure*. Vaccine 2008;12:2545-52.
- <sup>61</sup> CDC Pink Book. *Immunology and vaccine-preventable diseases*. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).
- <sup>62</sup> CDC Pink Book. *General recommendations on immunization*. [www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).
- <sup>63</sup> Immunization Action Coalition. *Administering vaccines*. [www.immunize.org/askexperts/administering-vaccines.asp](http://www.immunize.org/askexperts/administering-vaccines.asp).
- <sup>64</sup> WHO, HIS, EMP, QSS *Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification*. 2013.
- <sup>65</sup> Zepp F, Schmitt H, Cleerbout J, et al. *Review of 8 years of experience with *Infanrix hexa*™ (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine)*. Expert Rev Vaccines 2009;8:663-78.
- <sup>66</sup> Nunes Madhi S. *Review of a new fully liquid, hexavalent vaccine: *Hexaxim**. Expert Opin Biol Therapy 2013;13:575-93.
- <sup>67</sup> AIFA. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2016*. [www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_Vaccini\\_2016.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2016.pdf).
- <sup>68</sup> Gallo G, Mel R, Ros E, et al. *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*. 5ª ed. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2017.

- <sup>69</sup> Board Calendario per la Vita. *Precisazioni del Board del Calendario per la Vita riguardo alla vaccinazione degli inadempianti all'obbligo vaccinale*.
- <sup>70</sup> AIFA, Ministero della Salute. *Bollettino d'informazione sui farmaci: off-label*. 2006.
- <sup>71</sup> Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. *Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate*. Art. 3 D.Lgs. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, nella Legge 8 aprile 1998, n. 94.1.
- <sup>72</sup> Board Calendario per la Vita. *Recuperi vaccinali. Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017 sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola*.
- <sup>73</sup> ECDC. *Vaccinations to be offered in the absence of documented evidence of prior vaccination*. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Infectious-diseases-of-specific-relevance-to-newly-arrived-migrants-in-EU-EEA.pdf>.
- <sup>74</sup> World Health Organization. *Recommendations for interrupted or delayed routine immunization - summary of WHO Position Papers*. 2017. [www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table3.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table3.pdf).
- <sup>75</sup> WHO. *Preterm birth. Fact sheet*. 2016. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/).
- <sup>76</sup> Esposito S, Serra D, Gualtieri L, et al. *Vaccines and preterm neonates: why, when and with what*. *Early Human Development* 2009;85:S43-5.
- <sup>77</sup> Azzari C, Ricci S, Lippi F, et al. *Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare*. *RIAP* 2017;3:1-8.
- <sup>78</sup> Greenberg D, Feldman S. *Vaccine interchangeability*. *Clin Pediatr* 2003;42:93-9.
- <sup>79</sup> Kumar G, Padhiar A, Carroll S, et al. *Estimating the cost impact of switching from a vial to a pre-filled syringe mode of administration for the DTaA-IPV-Hib '5-In-1' vaccine in infants*. *Value in Health* 2013;16:A345.
- <sup>80</sup> Wiedenmayer K, Weiss S, Chattopadhyay C, et al. *Simplifying paediatric immunization with a fully liquid DTP-HepB-Hib combination vaccine: evidence from a comparative time-motion study in India*. *Vaccine* 2009;27:655-9.
- <sup>81</sup> Lafuma A, Mara Y. *Comparison of the time to prepare contrast media injection in CT scan exam with prefilled syringes and bottles in 7 European countries*. *Value in Health* 2009;12:A254.
- <sup>82</sup> De Coster I, Fournie X, Faure C, et al. *Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study*. *Vaccine* 2015;33:3976-82.