

SERVIZIO SANITÀ PUBBLICA
IL RESPONSABILE (*ad interim*)

ALBA CAROLA FINARELLI

	TIPO	ANNO	NUMERO
REG.	PG	2012	76423
DEL	26	103	2012

- Ai Direttori Sanitari delle Aziende USL e delle Aziende Ospedaliero-universitarie e IOR
- Ai Direttori dei Dipartimenti
 - Sanità Pubblica
 - Cure Primarie
- Alle Unità Operative di Malattie Infettive, di Pediatria, di Neonatologia delle Aziende USL e Ospedaliero-universitarie
- Al Responsabile del CRREM dell'Unità Operativa di Microbiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
- Agli Istituti di Igiene delle Università degli Studi di Parma, Bologna, Ferrara, Modena e Reggio Emilia

della Regione Emilia-Romagna

- e, p.c.
- Al Responsabile Area di programma Rischio Infettivo Agenzia sanitaria e sociale regionale
 - Al Ministero della Salute Dipartimento della Prevenzione Ufficio V – Malattie Infettive
 - All'Istituto Superiore di Sanità Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
 - Ai Presidenti degli Ordini Provinciali dei Medici Chirurghi e Odontoiatri

Loro Sedi

Oggetto: Aggiornamento delle indicazioni sulle vaccinazioni per la prevenzione delle Malattie Invasive Batteriche nelle persone con condizioni di rischio.

Le vaccinazioni per le persone con fattori di rischio sono da tempo oggetto di programmi specifici che vedono la necessaria collaborazione dei clinici ospedalieri e dei Medici di Medicina generale nonché dei Pediatri di libera scelta. Nonostante ciò sono

Viale Aldo Moro 21
40127 Bolognatel 051.527 7453-7454
fax 051.527 7065segrsanpubblica@regione.emilia-romagna.it
PEC: segrsanpubblica@postacert.regione.emilia-romagna.it

ancora documentabili basse coperture vaccinali proprio in quei gruppi che più trarrebbero beneficio da interventi vaccinali mirati, poiché maggiormente esposti a rischio di contrarre malattie invasive batteriche e/o di sviluppare complicanze gravi.

Con l'Intesa Stato-Regioni e PP. AA. n. 54 del 22.02.2012 (Supp. Ordinario n.47 – G.U. n.60 del 12-3-2012) è stato approvato il "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014" che pone particolare attenzione ad affiancare ai programmi vaccinali universali programmi specifici e mirati su gruppi più vulnerabili e/o a rischio, riconoscendo l'inclusione nei LEA di tutti gli interventi di prevenzione vaccinale previsti nel Piano.

Sulla tematica in oggetto questo Servizio ha organizzato già da tempo, con il contributo dei laboratori di microbiologia e con l'istituzione di una laboratorio di riferimento regionale presso l'Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, un sistema di sorveglianza per monitorare i diversi ceppi circolanti dei principali microrganismi responsabili di forme invasive batteriche, anche per valutare l'impatto delle vaccinazioni impiegate. Il rapporto pubblicato all'indirizzo sottostante dà conto del grande lavoro compiuto dal servizio sanitario regionale.

<http://www.saluter.it/documentazione/rapporti/malattie-batteriche-er-dicembre2011/view?searchterm=None>

Alla luce della recente introduzione del vaccino antipneumococco coniugato 13 valente, il cui uso è stato autorizzato anche nell'adulto, e della disponibilità del vaccino antimeningococco coniugato tetravalente, questo Servizio ritiene di dover aggiornare le indicazioni sull'impiego formulate negli anni scorsi.

Malattie invasive da *Streptococcus pneumoniae*

Le condizioni di rischio, individuate nella circolare dell'Assessore alla sanità n.15 del 2004, valide per tutte le età sono le seguenti:

PATOLOGIE AD ALTO RISCHIO

Perdite di liquido cerebro-spinale (fratture craniche, fistole liquorali)
Impianto di protesi cocleare
Asplenia anatomica o funzionale
Emoglobinopatie (compresa anemia a cellule falciformi)
Immunodeficienza congenita (deficit di linfociti B o T, del complemento, disturbi della fagocitosi)
Infezione da HIV (anche asintomatica)
Leucemie, linfomi, mieloma multiplo
Neoplasie diffuse
Trapianto d'organo o di midollo
Immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
Insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica

ALTRE PATOLOGIE/CONDIZIONI A RISCHIO

Cardiopatie croniche (insufficienza coronarica o cardiaca, cardiopatia congestizia, cardiopatia congenita cianogena, miocardiopatie)
Malattie polmonari croniche (BPCO clinicamente significativa, enfisema polmonare, asma severa)
Cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
Alcolismo
Diabete mellito, particolarmente se in difficile compenso metabolico
Persone di età superiore ai 65 anni istituzionalizzate

Per quanto riguarda il bambino sotto i 5 anni di età si rimanda alla nota regionale del 2 luglio 2010, prot. PG/2010/171471.

Attualmente sono disponibili due vaccini contro lo pneumococco: il vaccino coniugato 13 valente (PCV13) e il vaccino polisaccaridico 23 valente (PPSV23). Il primo, essendo un vaccino coniugato, conferisce una protezione prolungata, la memoria immunologica e ha effetto booster, mentre i vaccini polisaccaridici non hanno l'effetto booster, non conferiscono la memoria immunologica e mostrano una risposta attenuata con dosi ripetute. Considerata quindi la capacità del PCV13 di garantire una maggiore durata dell'immunità nei confronti dei sierotipi in esso contenuti e la presenza nel vaccino coniugato di un sierotipo non presente nel polisaccaridico (il 6A), al fine di assicurare una maggiore protezione a chi appartiene alle categorie a rischio per **presenza di patologie immunosoppressive o di altre patologia ad alto rischio di MIB**, si raccomanda l'uso di una schedula sequenziale che preveda l'uso sia del PCV13 sia del PPSV23 secondo il seguente schema:

- **Paziente ad alto rischio mai vaccinato:** una dose di PCV13 seguita a distanza di otto settimane da una dose di PPSV23
- **Paziente ad alto rischio che ha effettuato una o più dosi di PPSV23 da uno o più anni:** una dose di PCV13 ad almeno 1 anno di distanza dall'ultima dose di PPSV23
 - **Paziente con asplenia chirurgica o funzionale (compresa l'anemia a cellule falciformi), infezione da HIV, nefropatia cronica e/o sindrome nefrosica che ha effettuato una dose di PPSV23 da cinque o più anni:** una dose di PCV13 seguita dopo almeno 8 settimane da una rivaccinazione di PPSV23

Per quanto riguarda invece le altre patologie o condizioni, in attesa di protocolli internazionali o di evidenze di letteratura, non si raccomanda la somministrazione del vaccino coniugato PCV13, tranne nei casi di BPCO, fibrosi cistica e diabete mellito insulinodipendente.

Un caso particolare è rappresentato dai pazienti che hanno subito **trapianto di midollo**; in questi casi una dose di PCV13 potrebbe non essere sufficiente; pertanto in accordo con le indicazioni internazionali, sono raccomandate tre dosi di PCV13 ad intervalli di due mesi. Una 4° dose di PCV13 è indicata in presenza di Graft versus Host Disease (GvHD) cronica a 12 mesi dalla 3° dose. Una eventuale dose di PPSV23 deve essere valutata sul singolo paziente con lo specialista ematologo e comunque in assenza di GvHD.

Rivaccinazioni con PPSV23

La letteratura e la stessa scheda tecnica del PPSV23 riportano che l'immunità conferita dal vaccino ha una durata di circa 5 anni. Nella circolare regionale 15/2004, erano consigliate rivaccinazioni a distanza di 3-5 anni solamente per le seguenti categorie: **asplenia chirurgica o funzionale (compresa l'anemia a cellule falciformi), infezione da HIV, nefropatia cronica e/o sindrome nefrosica.**

Anche alla luce delle nuove evidenze di letteratura si conferma che la rivaccinazione con PPSV23 va eseguito solo nelle patologie di cui sopra e si precisa che è prevista **una sola** rivaccinazione non prima di tre anni nei bambini sotto i 10 anni di età, e non prima di 5 anni nelle altre fasce di età.

Indicazioni per le persone con fattori di rischio con età compresa fra 5 e 50 anni

Le persone con condizioni di alto rischio di età fra i 5 e i 50 anni, non sono per ora comprese nelle indicazioni della scheda tecnica del PCV13, anche se sono in corso studi per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del vaccino in questa fascia di età.

E' evidente che anche in tali soggetti la valutazione del rapporto rischio/beneficio depone per l'opportunità di somministrare PCV13, vista la migliore protezione che verrebbe garantita con l'uso di questo vaccino, secondo le stesse indicazioni fornite sopra.

Si raccomanda che il Medico responsabile della seduta vaccinale informi adeguatamente la persona e raccolga il consenso informato scritto.

Malattie invasive da *Neisseria meningitidis*

La vaccinazione antimeningococco C coniugata viene attualmente offerta a tutti i nuovi nati nel secondo anno di vita e agli adolescenti. Inoltre rimane attiva l'offerta, come previsto nella note regionali Assessore Sanità prot. n. ASS/SAS/03/2062 del 20 gennaio 2003 e prot. n. ASS/SAS/03/24273 del 23 giugno 2003, alle persone con asplenia anatomica o funzionale, deficit di componenti terminali del complemento, di properdina o di fattore D ma anche "per patologie difficilmente classificabili, per le quali esista il fondato dubbio di un rischio aumentato. Si rimanda pertanto alla valutazione congiunta del clinico e del medico di sanità pubblica una scelta in tal senso." Come emerge dalla letteratura e da protocolli internazionali, devono essere inclusi per l'offerta del vaccino antimeningococco anche le persone affette da HIV e i trapiantati di midollo.

Le più recenti evidenze scientifiche supportano la necessità di una schedula a due dosi per le persone con aumentato rischio di MIB da meningococco, in quanto la somministrazione della seconda dose potrebbe essere efficace nel raggiungere livelli di anticorpi circolanti più alti e nel migliorare la memoria immunologica.

Ad esempio, le persone aspleniche raggiungono medie geometriche di anticorpi sierici battericidi significativamente più basse rispetto alle persone sane dopo vaccinazione con vaccino meningococco C coniugato, con un 20% che non raggiunge titoli sufficienti. Questa proporzione si riduce al 7% dopo somministrazione di una seconda dose.

Occorre inoltre considerare che è oggi disponibile un vaccino coniugato tetravalente ACWY che induce una risposta protettiva verso tutti e 4 i ceppi contenuti e che viene raccomandato in alcuni protocolli internazionali non solo nei Paesi dove vi è una circolazione di vari sierotipi ma anche in Paesi, come la Gran Bretagna, con una epidemiologia simile alla nostra. Tale vaccino è per ora autorizzato solo dopo gli 11 anni di età ma si attende da parte dell'EMA, in tempi brevi, l'estensione dell'indicazione a partire dai 2 anni di vita, anche se sono già pubblicati studi di efficacia a partire dai 2

mesi di vita.

Alla luce di questo dato e del fatto che, già da tempo, in altri Paesi questo vaccino viene usato anche nei bambini sotto gli 11 anni, considerando che anche in tali soggetti la valutazione del rapporto rischio/beneficio depone per l'opportunità di somministrare il vaccino coniugato tetravalente per ottenere la migliore protezione possibile, si ritiene opportuno usare questo vaccino anche nei bambini al di sotto degli 11 anni di età.

Nei soggetti ad alto rischio che richiedono una schedula a due dosi, si raccomanda pertanto di eseguire due dosi di tetravalente coniugato a distanza di almeno 8 settimane.

Nei bambini con patologie a rischio che hanno già eseguito una prima dose di antimeningococco C coniugato, sarà opportuno somministrare una dose booster utilizzando il tetravalente coniugato.

Inoltre per le persone con asplenia anatomica o funzionale, deficit di componenti terminali del complemento, di properdina o di fattore D, non si esclude che siano necessari richiami periodici: la necessità e la frequenza di tali richiami non è stata ancora ben determinata. Attualmente il CDC indica un richiamo ogni 5 anni.

Si sottolinea che gli studi sull'efficacia di questo vaccino, riportati in scheda tecnica, riguardano persone fino ai 65 anni di età; tuttavia l'epidemiologia delle MIB da meningococco evidenzia la rarità di casi al di sopra di tale età.

Si raccomanda che il Medico responsabile della seduta vaccinale informi adeguatamente la persona e raccolga il consenso informato scritto.

Malattie invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b – Hib

La vaccinazione anti Hib è raccomandata alle persone con asplenia anatomica e funzionale o deficit di complemento, in quanto a maggior rischio di infezioni da germi capsulati, a qualsiasi età, purché non vaccinate nell'infanzia.

Nelle persone che hanno subito trapianto di midollo sono indicate tre dosi di vaccino anti Hib a intervalli di due mesi, indipendentemente dallo stato vaccinale pregresso.

In diversi protocolli internazionali viene consigliata anche nelle persone con infezione da HIV, sempre se non già vaccinate in precedenza. Si consiglia di rapportarsi sempre con lo specialista che ha in cura la persona.

Si ricorda che il vaccino antiemofilo è autorizzato fino all'età di 5 anni, dal momento che gli studi hanno riguardato l'età di massima incidenza della malattia. È evidente che anche in soggetti ad alto rischio di età superiore a 5 anni la valutazione del rapporto rischio/beneficio depone per l'opportunità di somministrare questo vaccino nelle altre fasce di età.

Si raccomanda che il Medico responsabile della seduta vaccinale informi adeguatamente la persona e raccolga il consenso informato scritto.

Indicazioni per casi particolari

Trapianto di midollo

In questa categoria di persone, di norma, le vaccinazioni con vaccini inattivati vanno iniziate a partire dal 6° mese dopo il trapianto, (ad esclusione dell'antinfluenzale la cui somministrazione può essere effettuata a partire dal 4° mese dopo il trapianto). Visto che il recupero dell'efficienza del sistema immunitario può avvenire in tempi anche significativamente diversi da paziente a paziente e talvolta può richiedere più di 6 mesi, si consiglia di rapportarsi sempre con lo specialista ematologo che ha in cura la persona per stabilire il momento migliore per iniziare il calendario vaccinale.

Le vaccinazioni vanno praticate comunque, indipendentemente dallo stato vaccinale o immunitario dell'interessato conseguito in tempi precedenti il trapianto.

Nel caso di trapianto allogenico, la vaccinazione del donatore – una singola dose di ciascuno dei tre vaccini coniugati alcuni mesi prima della donazione – migliora la risposta immunitaria del trapiantato successivamente vaccinato

Asplenia anatomica

Le vaccinazioni dovrebbero essere somministrate se possibile da 4 a 6 settimane prima dell'intervento di splenectomia. Tale intervallo può essere ridotto, in caso di necessità, a 2 settimane prima dell'intervento. Se non è possibile vaccinare 2 settimane prima, la vaccinazione dovrebbe essere rimandata ad almeno 2 settimane dopo l'intervento. Questo perché vi è evidenza che la risposta anticorpale è migliore a partire da questo momento (Shatz et al., 1998). Tuttavia, nei casi nei quali non fosse possibile rispettare tali intervalli, è comunque preferibile vaccinare, anche se la risposta immunitaria potrebbe essere meno soddisfacente.

Patologie che comportano immunodepressione

Le persone alle quali è riconosciuta una patologia il cui decorso comporti un interessamento del sistema immunitario andrebbero vaccinate il più presto possibile dopo che la diagnosi è stata posta. Analogamente, le persone in attesa di trapianto di organo solido andrebbero vaccinate prima di essere sottoposte al trapianto. Le persone che hanno necessità di iniziare un trattamento immunosoppressivo (chemioterapia, cortisonici, anticorpi monoclonali o radioterapia) seguono lo stesso calendario previsto per la splenectomia, quindi andrebbero vaccinate da 4 a 6 settimane prima, o, se non è possibile, fino a 2 settimane prima dell'inizio della terapia. Tuttavia, nei casi nei quali non fosse possibile rispettare tali intervalli, la vaccinazione dovrebbe essere rimandata fino ad almeno 3 mesi dopo il completamento della terapia al fine di ottenere la miglior risposta immunitaria. Per quanto riguarda le terapie con anticorpi monoclonali, in particolare di uso reumatologico e anti linfociti B, si rimanda alle indicazioni della "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" Rapporto ISTISAN n. 13 del 2009. Qualora si debbano somministrare più dosi dello stesso vaccino e non sia possibile completare il ciclo prima di iniziare la terapia immunosoppressiva, si completerà il calendario appena

possibile. Si consiglia di rapportarsi sempre con lo specialista che ha in cura la persona per stabilire il momento migliore per iniziare o completare il ciclo vaccinale.

Cosomministrabilità dei vaccini coniugati

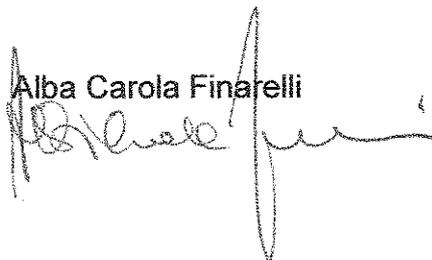
Per quanto riguarda la possibilità di somministrare i vaccini contemporaneamente, le schede tecniche ad oggi disponibili riportano la possibilità di cosomministrazione di PCV13 con antiemofilo e antimeningococco C. Per quanto riguarda il vaccino antimeningococco tetravalente coniugato, attualmente la scheda riporta: "La somministrazione concomitante di Menveo e di altri vaccini diversi da quelli elencati sopra non è stata studiata. Si consiglia di non somministrare Menveo in concomitanza con altri vaccini, in particolare vaccini vivi, esclusi i casi di assoluta necessità." Due recenti studi dimostrano la possibilità di cosomministrare tale vaccino con vaccini contenenti l'emofilo b e con PCV7. Tali evidenze saranno recepite nella nuova scheda tecnica, in attesa della quale, si ritiene già possibile la cosomministrazione dei 3 vaccini, ove necessario.

Si allega una tabella che riassume le indicazioni contenute nella presente nota.

Si chiede di portare all'attenzione di tutti gli operatori interessati le indicazioni fornite, affinché i clinici le facciano proprie inserendole nei piani assistenziali per i pazienti con condizioni di rischio aumentato per malattie invasive batteriche.

I medici di sanità pubblica, d'altra parte, ne supporteranno l'applicazione e verificheremo periodicamente le coperture vaccinali raggiunte nei diversi gruppi a rischio.

Cordiali saluti

Alba Carola Finarelli


All.ti: c.s.i.

Condizione di rischio	<i>S. pneumoniae</i>		<i>N. meningitidis</i>	Hib
	PCV13	PPS23	MENTETRA coniugato	
Asplenia anatomica o funzionale	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PCV13 poi un'altra dopo 5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane.	1 dose se non già vaccinato
Immunodeficienze congenite e acquisite (compreso HIV)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PCV13 poi un'altra dopo 5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	1 dose se non già vaccinato
Deficit fattori del complemento	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	1 dose se non già vaccinato
Emoglobinopatie (in particolare anemia falciforme e talassemia in quanto causa di asplenia funzionale)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	1 dose se non già vaccinato
Trapianto di midollo osseo	3 dosi più 1 in presenza di GvHD cronica	Da valutare	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	3 dosi
Trapianto di organi solidi	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13		
Perdite di liquor da cause congenite o acquisite	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13		
Portatori di impianto cocleare	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13		
Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PCV13 poi un'altra dopo 5 anni		
Leucemie, linfomi, mieloma multiplo	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13		
Neoplasie diffuse	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane da PCV13		
Malattie polmonari croniche che comportano insufficienza respiratoria e fibrosi cistica	1 dose	1 dose		
Altre malattie polmonari croniche		1 dose		
Diabete mellito insulinodipendente	1 dose	1 dose		
Diabete mellito non insulinodipendente		1 dose		
Cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive	1 dose	1 dose		
Cardiopatie croniche		1 dose		

Bibliografia

- 1) "Licensure of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for Use Among Children — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010" CDC March 12, 2010 / 59(09);258-261 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5909a2.htm>
- 2) WHO "Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunisation" WHO Position paper Marzo 2007" http://www.who.int/immunization/wer8212pneumococcus_child_Mar07_position_paper.pdf
- 3) Immunisation against infectious disease - 'The Green Book' - 2006 updated edition e successivi aggiornamenti
http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_131000.pdf
- 4) Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011 Jan 28;60(3):72-6.
- 5) Recommended adult immunization schedule: United States, 2012. Ann Intern Med 2012 Feb 7;156(3):211-7.
- 6) Recommended childhood and adolescent immunization schedules--United States, 2012. Pediatrics 2012 Feb;129(2):385-6.
- 7) "Safety and Immunogenicity of a Novel Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine Given Concomitantly With Routine Vaccinations in Infants" Klein NP et al. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 31, Number 1, January 2012
- 8) "Immunogenicity and Immune Memory of a Nonadjuvanted Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants" Perrett KP et al., *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 28, Number 3, March 2009
- 9) "Randomized Trial on the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of MenACWY-CRM, an Investigational Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine, Administered Concomitantly with a Combined Tetanus, Reduced Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine in Adolescents and Young Adults" Roberto Gasparini et al. Clinical And Vaccine Immunology, Apr. 2010, P. 537–544
- 10) "Safety and Immunogenicity of the Tetravalent Protein-Conjugated Meningococcal Vaccine (MCV4) in Recipients of Related and Unrelated Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation" Biol Blood Marrow Transplant 18:141-155, 2012
- 11) "Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective" Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation
- 12) Di Sabatino, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet 2011 Jul 2;378(9785):86-97.
- 13) Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni 2009. Rapporto ISTISAN n.13 del 2009
http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_13_web.pdf