



Raccomandazioni ed evidenze scientifiche a supporto del valore della vaccinazione DTPa-IPV in età prescolare

Angela Bechini
Beatrice Zanella
Francesco Mandò Tacconi
Paolo Bonanni
Sara Boccalini

Dipartimento di Scienze della
Salute, Università degli Studi di
Firenze

**Parole chiave: vaccinazione
DTPa-IPV, richiamo
prescolare, coperture
vaccinali**

Abstract

I richiami vaccinali per la protezione nei confronti di difterite, tetano, pertosse e poliomielite in età prescolare sono una misura preventiva necessaria se consideriamo alcuni fattori chiave. La perdita negli anni della protezione immunitaria conferita dalle vaccinazioni e la riduzione dei booster naturali in un'epoca in cui l'estensiva applicazione dei programmi vaccinali ha azzerato o diminuito notevolmente la circolazione dei microrganismi target rendono necessario il mantenimento di alti livelli di protezione immunitaria nella popolazione pediatrica, escludendo la possibilità di reintrodurre malattie scomparse da un determinato territorio. In particolare, difterite, tetano, pertosse e poliomielite sono malattie infettive vaccino-prevenibili per le quali sono disponibili diverse formulazioni per il richiamo in età prescolare: una formulazione pediatrica (DTPa-IPV) con concentrazioni antigeniche maggiori e una destinata agli adulti e adolescenti (dTpa-IPV) a dosaggio ridotto. Risulta quindi strategico valutare le attuali raccomandazioni internazionali e nazionali e le evidenze scientifiche a supporto del richiamo prescolare con vaccini quadrivalenti e i dati italiani di copertura vaccinale (CV) in età prescolare e adolescenziale. L'OMS raccomanda per i nuovi nati una schedula a 4 dosi che preveda un ciclo primario di immunizzazione e almeno un richiamo (schedula 3+1) con vaccino a formulazione piena DTPa, seguito dal richiamo prescolare a partire dai 4-7 anni di età, con la possibilità di somministrare dosaggi ridotti del vaccino. I Paesi europei adottano strategie diverse sia nel numero di dosi del ciclo primario sia nel numero di richiami. Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 raccomanda una schedula a 3 dosi (2+1) per l'immunizzazione primaria con dosaggio pediatrico DTPa e un booster prescolare con vaccini quadrivalenti DTPa-IPV. In Italia le CV per il richiamo prescolare e adolescenziale sono state a lungo insoddisfacenti: solo nel 2017 le CV sono salite, per effetto della legge dell'obbligo, all'89% e al 68% tra gli adolescenti. La valutazione dell'immunogenicità in vari studi condotti sui vaccini DTPa/dTpa, somministrati come booster in bambini di età prescolare, ha mostrato una non-inferiorità immunogenica in bambini che avevano ricevuto il dosaggio ridotto rispetto ai soggetti che avevano ricevuto la formulazione pediatrica. Tuttavia, generalmente i titoli geometrici medi anticorpali un mese dopo il booster, cioè la quantità di anticorpi prodotti e circolanti, risultano maggiori nei bambini ricevuti DTPa. Più elevati livelli anticorpali in età prescolare possono garantire una maggiore protezione fino all'età adolescenziale, questo risulta soprattutto utile qualora il richiamo a questa età venisse saltato, come è evidente che avvenga per molti soggetti, considerate le attuali CV in questa fascia di età. La valutazione della reattogenicità ha mostrato che le frequenze degli eventi avversi sia locali che sistemici tendono a essere più basse nei bambini a cui è stato somministrato il booster a dosaggio ridotto per l'adulto, ma non sono riscontrate differenze statisticamente significative tra le percentuali di eventi avversi locali o generali. Nel contesto italiano, dove si è registrato un calo delle coperture vaccinali in età pediatrica e scarsi livelli di adesione alla vaccinazione in età adolescenziale, risulta una priorità garantire un'adeguata protezione nella popolazione pediatrica. Inoltre, poiché il richiamo prescolare offre l'ultima occasione di ricevere la quarta dose di vaccino a dosaggio pieno, come raccomandato dall'OMS, la somministrazione di vaccini tetravalenti (DTPa-IPV) in età prescolare può essere un'ottima opportunità per garantire una protezione duratura nel tempo verso le quattro malattie infettive fino al richiamo previsto in età adolescenziale.

Corrispondenza

Angela Bechini
Università degli Studi di Firenze
Dipartimento di Scienze della Salute
Sezione di Igiene, Medicina
Preventiva e Sanità Pubblica
viale G.B. Morgagni, 48
50134 Firenze
E-mail: angela.bechini@unifi.it



Abbreviazioni

- **DTPa:** Difterite, Tetano e Pertosse acellulare. Vaccini trivalenti combinati contenenti tossoidi della difterite (dose piena) e del tetano e componenti acellulari della pertosse (dose piena).
- **DTPw:** Difterite, Tetano e Pertosse a cellula intera (whole-cell). Vaccini trivalenti combinati contenenti tossoidi della difterite (dose piena) e del tetano e cellule intere della pertosse (dose piena).
- **DTPa-IPV:** Difterite, Tetano, Pertosse acellulare e Poliovirus Inattivati. Vaccini tetravalenti combinati contenenti antigeni verso difterite (dose piena), tetano, pertosse acellulare (dose piena) e poliomielite (virus inattivati).
- **dTpa:** Vaccini trivalenti combinati contenenti antigeni verso difterite (dose ridotta), tetano, pertosse acellulare (basso contenuto antigenico).
- **dTpa-IPV:** vaccini tetravalenti combinati contenenti antigeni verso difterite (dose ridotta), tetano, pertosse acellulare (basso contenuto antigenico) e poliomielite (virus inattivati).
- **Schedula '2+1':** due dosi per la vaccinazione primaria e una dose booster, generalmente somministrate entro i primi 12 mesi di vita, inizio ciclo dai 2 mesi di vita.
- **Schedula '3+1':** tre dosi per la vaccinazione primaria, somministrate nel primo anno di vita, inizio ciclo dai 2 mesi di vita, con una dose booster generalmente somministrata tra 18 e 24 mesi di vita.

Introduzione

I richiami vaccinali per la protezione nei confronti di difterite, tetano, pertosse e poliomielite in età prescolare sono una misura preventiva necessaria se consideriamo alcuni fattori chiave. La perdita negli anni della protezione immunitaria conferita dalle vaccinazioni ¹ e la riduzione dei booster naturali in un'epoca in cui l'estensiva applicazione dei programmi vaccinali ha azzerato o diminuito notevolmente la circolazione dei microrganismi target rendono necessario il mantenimento di alti livelli di protezione immunitaria nella popolazione pediatrica, escludendo la possibilità di reintrodurre malattie scomparse da un determinato territorio. In particolare, difterite, tetano, pertosse e poliomielite sono malattie infettive vaccino-prevenibili per le quali sono disponibili diverse formulazioni per il richiamo in età prescolare: una formulazione pediatrica (DTPa-IPV) con concentrazioni antigeniche maggiori e una destinata agli adulti e adolescenti (dTpa-IPV) a dosaggio ridotto. Nella regione europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2017 sono stati registrati 28 casi di difterite (nessuno in Italia), 92 di tetano (di questi nessuno in età neonatale, 33 riportati in Italia), nessun caso di poliomielite e 54.020 casi di pertosse (di cui 510 in Italia) ². Negli ultimi anni si è registrato uno slittamento nell'età dei casi di pertosse verso fasce di età maggiori (adolescenti e giovani adulti) in alcuni paesi ad alto reddito che

avevano sostituito i vaccini a cellule intere con quelli acellulari. Questo fenomeno può essere dovuto a una aumentata capacità di riconoscimento della malattia anche nelle forme meno tipiche dell'adulto ³. Sebbene altri fattori, come l'aumento della virulenza dei ceppi di pertosse, una migliore diagnosi dei casi grazie a test più sensibili e una migliore sorveglianza estesa a tutte le fasce di età possano avere un ruolo importante, l'aumento dei casi di pertosse sembra essere il risultato soprattutto della perdita di immunità nel tempo ^{4,5}. Tuttavia, la pertosse rimane spesso non diagnosticata ed è probabile che il numero reale di casi in tutte le fasce d'età sia più elevato rispetto ai casi segnalati. Quindi particolare attenzione deve essere posta nei confronti del mantenimento di questa protezione in età pediatrica. Per quanto riguarda la poliomielite, se è vero che i paesi endemici per la poliomielite sono attualmente soltanto Afghanistan, Pakistan e Nigeria ⁶, da queste regioni i poliovirus possono essere esportati in molti altri paesi dichiarati *polio-free*, pertanto il rischio di reintroduzione di poliovirus permane a livello mondiale. Fintanto che non sarà eliminato l'ultimo poliovirus selvaggio e anche l'ultimo poliovirus circolante derivato da vaccino a virus vivo attenuato (cVDPV), non possiamo permetterci di cessare la vaccinazione antipoliomielitica e dovremo continuare a mantenere elevate le coperture vaccinali verso la poliomielite, al fine di proteggere le future generazioni. L'Iniziativa Globale

per l'Eradicazione della Poliomielite (GPEI), prevede inoltre tra i suoi obiettivi la cessazione dell'uso dei vaccini orali a virus vivi (OPV), che sebbene abbiano permesso l'eradicazione del poliovirus 2 a livello mondiale già dal 1999, non consentono di eliminare la circolazione dei virus derivati da vaccino. Unica possibilità di eliminare questo rischio è proprio quella di cessare l'utilizzo dei vaccini OPV. Intanto a partire dal 2016, l'OMS ha raccomandato a livello globale di utilizzare al posto del vaccino orale trivalente (tOPV) il vaccino orale bivalente (bOPV, contenente solo poliovirus 1 e poliovirus 3) e l'introduzione, a partire dal 2017, di almeno una dose di vaccino inattivato trivalente (IPV) nella schedula di immunizzazione dei paesi ad alto rischio, per mantenere elevati livelli di protezione anticorpale nei confronti dei tre poliovirus ⁷. I vaccini IPV antipoliomielite vengono routinariamente impiegati nelle schedule di immunizzazione dei paesi dichiarati *polio-free*, come ad esempio l'Europa a partire dal 2002 ⁸.

In commercio sono disponibili diverse formulazioni di vaccini destinate a target di popolazione specifica: la formulazione pediatrica (DTPa) può essere somministrata fino al compimento di 7 anni di età; la vaccinazione per adulti (dTpa), invece, può essere effettuata a partire dai 7 anni compiuti e contiene concentrazioni minori delle componenti inattivate per la difterite e la pertosse. Nel lattante può essere somministrato un vaccino esavalente in grado di conferire protezione oltre che verso difterite, tetano e pertosse, anche nei confronti di poliovirus, *Haemophilus influenzae* di tipo b ed epatite B (DTPa-IPV-Hib-HBV) ⁹. In età prescolare possono essere somministrati vaccini tetravalenti (DTPa-IPV/dTpa-IPV) allo scopo di stimolare la produzione di anticorpi verso difterite, tetano, pertosse e poliomielite e di conferire protezione verso le quattro malattie infettive target, fino al richiamo adolescenziale. L'obiettivo della dose booster di richiamo prescolare è dunque quello di offrire una protezione diretta dei vaccinati, garantendo anticorpi circolanti a livelli protettivi e adeguati al fine di ridurre il rischio di infezione conseguente la perdita negli anni dell'immunità e diminuire il rischio di infezione dei contatti familiari (es. fratelli più piccoli), non vaccinati o con ciclo vaccinale incompleto ¹⁰. Risulta quindi strategico valutare le attuali raccomandazioni internazionali e nazionali e le evidenze scientifiche a supporto del richiamo prescolare con vaccini tetravalenti, ma anche valutare i

dati di copertura vaccinale (CV) in età prescolare e adolescenziale che caratterizzano il contesto italiano.

Raccomandazioni internazionali e nazionali

L'OMS raccomanda per i nuovi nati una schedula che preveda un ciclo di base di 3 dosi del vaccino DTPa, con la prima dose da somministrare a 6 settimane di vita e le successive a un intervallo di almeno 4 settimane di distanza l'una dall'altra. Il ciclo di vaccinazione primaria dovrebbe essere completato, se possibile, entro i sei mesi di vita del bambino. Al ciclo primario di vaccinazione dovrebbero seguire 3 dosi booster ad adeguata formulazione durante l'infanzia e l'adolescenza, arrivando così a 6 dosi totali. Per la prima dose di richiamo l'OMS raccomanda una formulazione DTPa a 12-23 mesi, che conclude la schedula 3+1; per la seconda dose booster, cioè la 5^a somministrazione, da fare in età prescolare a 4-7 anni, possono essere impiegate sia la formulazione pediatrica (DTPa) che quella ridotta per adulti (dTpa). L'OMS raccomanda ai Paesi di adattare queste raccomandazioni al proprio contesto epidemiologico e al calendario vaccinale, rivedendo ad esempio il numero di dosi in schedula primaria, le età esatte in cui effettuare la chiamata attiva, nonché il tipo di formulazione più appropriata da impiegare. Invece, dalla terza dose di richiamo in poi, cioè dalla 6^a somministrazione, da fare in adolescenza (9-15 anni), è raccomandata la formulazione ridotta per adulti (dTpa). Inoltre, essendo l'eradicazione della polio un importante obiettivo di salute globale, l'OMS raccomanda che in questi vaccini combinati siano presenti anche gli antigeni dell'antipoliomielite ¹¹. In base al rischio di importazione e allo stato endemico di ciascun paese l'OMS raccomanda una schedula a 3-4 dosi costituita interamente da vaccino OPV con l'aggiunta di almeno una dose di IPV oppure una schedula sequenziale IPV-OPV. In paesi in cui la CV per la vaccinazione antipoliomielite è elevata e il rischio di importazione e trasmissione di poliovirus selvaggi è molto basso, come l'Italia, si raccomanda una schedula interamente costituita da vaccino IPV ¹². In particolare si raccomanda un ciclo primario di 3 dosi di IPV a partire dai 2 mesi di vita. Se il ciclo inizia precocemente (ad esempio a 6, 10 e 14 settimane di

vita) allora una dose booster deve essere somministrata dopo un intervallo superiore a 6 mesi (schedula a 4 dosi)¹¹. Negli Stati Uniti, il Centro per il Controllo e la Prevenzione delle malattie (CDC) raccomanda una schedula 3+1 con vaccino DTPa da effettuare a 2, 4, 6 mesi di vita e a 15-18 mesi, seguita dal booster prescolare a 4-6 anni, sempre con vaccino a concentrazione pediatrica DTPa. Invece, il dosaggio ridotto con vaccino dTpa viene usato per le vaccinazioni di recupero nei bambini ≥ 7 anni (bambini non completamente immunizzati con la formulazione pediatrica - DTPa) e per il richiamo negli adolescenti a 11-12 anni come vaccinazione di routine. Per la vaccinazione antipoliomielite i CDC raccomandano complessivamente 4 dosi, somministrate a 2, 4, 6-18 mesi e l'ultima a 4-6 anni¹³.

In Australia, il programma nazionale di immunizza-

zione prevede per la vaccinazione DTPa un ciclo di vaccinazione a 6 dosi totali con le prime tre da somministrare a 2, 4 e 6 mesi di vita in forma di vaccino esavalente (DTPa combinato con epatite B, polio e *Haemophilus influenzae* di tipo b). La quarta dose può essere eseguita a 18 mesi con dosaggio pediatrico DTPa o con dosaggio intermedio per la componente pertosse, la quinta dose si somministra a 4 anni con formulazione DTPa a dosaggio pieno o con dosaggio intermedio per la componente pertosse. Infine l'ultima dose è da somministrare in forma ridotta dTpa a 10-15 anni. Per la poliomielite vengono raccomandate complessivamente 4 dosi, somministrate a 2, 4, 6 mesi e l'ultima a 4 anni¹⁴.

A livello europeo i vari paesi adottano programmi vaccinali di immunizzazione diversi che prevedono in alcuni casi la schedula '3+1', in altri la schedula '2+1',

Tabella I. Schede di immunizzazione per la pertosse raccomandate in Europa¹⁵.

Tipo schedula	Primo anno di vita			Secondo anno di vita	Terzo anno	Booster prescolare (4-7 anni)	Booster in adolescenza (9-15 anni)	Paesi	
2+1	Da 6 settimane a 6 mesi		Intorno al compimento del primo anno						
	P1	P2	B1			B2	B3	AT, CZ, FI, FR, IS, IT, NO, SK, SE	
3+1	P1	P2	P3		B1			DK, RO, ES*	
					B1		B2	MT ^o	
					B1		B2	NL	
					B1		B2	BG, HR, CY, LV, LT	
						B1		B2	GB
							B1	B2	IE
			B1		B2	B3	BE, EE, DE [^] , GR ^{''} , HU, LI, LU, PL', PT, SI		

Legenda: P = dose del ciclo primario; B = dose booster. Austria (AT), Repubblica Ceca (CZ), Finlandia (FI), Francia (FR), Islanda (IS), Italia (IT), Norvegia (NO), Slovacchia (SK), Svezia (SE), Danimarca (DK), Romania (RO), Spagna (ES), Belgio (BE), Estonia (EE), Germania (DE), Grecia (GR), Ungheria (HU), Liechtenstein (LI), Lussemburgo (LU), Polonia (PL), Portogallo (PT), Slovenia (SI), Bulgaria (BG), Croazia (HR), Cipro (CY), Lettonia (LV), Lituania (LT), Malta (MT), Paesi Bassi (NL), Regno Unito (GB), Irlanda (IE).

Note:

ES*: uso preferenziale della formulazione piena, ma possibilità di somministrazione del vaccino ridotto nel booster prescolare.

MT^o: somministrazione del vaccino ridotto a partire dal booster B1

DE[^]: somministrazione del vaccino ridotto nel booster prescolare

GR^{''}: somministrazione del vaccino ridotto nel booster B1 e del vaccino a formulazione piena nel booster B2 prescolare

PL': somministrazione del vaccino a cellule intere per P1, P2, P3 e B1, somministrazione del vaccino acellulare a formulazione pediatrica nel booster prescolare B2.

anche i richiami vaccinali vengono offerti in maniera disomogenea. In Tabella I vengono riportate a titolo di esempio le schedule di immunizzazione verso la pertosse e i richiami vaccinali previsti nei calendari dei paesi europei¹⁵.

In particolare, 12 paesi europei adottano la schedula '2+1', ma con diversificazione nell'offerta delle dosi booster: alcuni paesi prevedono sia un booster in età prescolare sia un booster in età adolescenziale (Austria, Repubblica Ceca, Finlandia, Francia, Islanda, Italia, Norvegia, Slovacchia, Svezia), altri invece, come Danimarca, Romania e Spagna non prevedono il richiamo adolescenziale.

La schedula '3+1' viene adottata da 19 paesi europei, con una offerta diversificata per quanto riguarda le dosi di richiamo. Alcuni paesi prevedono fino a 3 dosi booster, ovvero una entro il secondo anno di vita, una in età prescolare e una in età adolescenziale (Belgio, Estonia, Germania, Grecia, Ungheria, Liechtenstein, Lussemburgo, Polonia, Portogallo, Slovenia). Altri paesi prevedono 2 dosi booster, una entro il secondo anno di vita e una in età prescolare (Bulgaria, Croazia, Cipro, Lettonia, Lituania) oppure una in età prescolare e una in età adolescenziale (Irlanda), un booster entro l'anno di vita e uno in età prescolare (Paesi Bassi). Il calendario di immunizzazione in vigore nel Regno Unito prevede un ciclo di 4 dosi di DTPa durante l'infanzia (8, 12 e 16 settimane di vita e 3 anni e 4 mesi di età) e una dose dT in adolescenza (14 anni), non è previsto nessun richiamo in età prescolare intorno ai 6 anni. Anche a Malta si prevede una schedula '3+1', ma con un solo booster entro il secondo anno di vita, a dosaggio ridotto e nessun booster prescolare e adolescenziale¹⁶.

Per quanto riguarda la poliomielite a livello europeo le schedule di immunizzazione dei vari paesi prevedono una schedula '2+1', oppure '3+1', in analogia con la vaccinazione DTPa. La vaccinazione antipoliomielite risulta obbligatoria, in 11 paesi, tra i quali l'Italia (Belgio, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Francia, Ungheria, Italia, Lettonia, Polonia, Slovacchia, Slovenia) e raccomandata negli altri. Quasi tutti i paesi prevedono un richiamo in età prescolare, o scolare, tra i 3 anni e i 10 anni, eccetto Malta e Islanda, che tuttavia prevedono una dose booster a 14 anni. La Slovenia invece non prevede né un richiamo prescolare né una dose in adolescenza. Il richiamo adolescenziale, tra gli 11 e i 18 anni, viene raccomandato da 12 pa-

esi. Inoltre alcuni paesi prevedono un richiamo ogni 10 anni in età adulta (18-60 anni) e uno ogni 5 anni negli anziani (≥ 65 anni), come ad esempio l'Austria oppure un richiamo ogni 10 anni negli ultrasessantacinquenni, come la Francia. Esistono poi raccomandazioni per gruppi a rischio, come ad esempio in Belgio, per i viaggiatori di tutte le età verso aree endemiche, che prevedono una durata del viaggio superiore alle 4 settimane, a causa del potenziale rischio di diffusione dei poliovirus selvaggi o dei cVDPV; in questi casi si prevede una dose da 4 settimane a 12 mesi prima della partenza¹⁷.

In Italia, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017-2019) raccomanda 3 dosi DTPa come vaccinazione primaria, con schedula '2+1' (a 3, 5 e 11 mesi di vita del bambino). La quarta dose, sempre in formulazione DTPa, ha la funzione di booster ed è da somministrare al 6° anno di età, la quinta dose (il secondo richiamo) viene effettuato con la formulazione dTpa-IPV (in combinazione anche con il vaccino anti-polio) fra gli 11 e i 18 anni di età. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati sull'importanza del richiamo in adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale. Inoltre, per la vaccinazione antipoliomielite il PNPV 2017-2019 prevede una schedula '2+1' per il ciclo primario di vaccinazione con vaccini contenenti IPV (esavalente), un richiamo prescolare a 5-6 anni con DTPa-IPV e l'introduzione della quinta dose di IPV come richiamo in adolescenza, con vaccini dTpa-IPV¹⁸. Il richiamo antipoliomielite in adolescenza (11-18 anni) con vaccini quadrivalenti rappresenta una novità rispetto alle precedenti raccomandazioni a livello nazionale.

Coperture vaccinali in Italia

Il PNPV 2017-2019 ha fra i suoi obiettivi il raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali (CV) $\geq 95\%$ per la prima dose booster del vaccino DTPa-IPV nei bambini di 5-6 anni e il raggiungimento e mantenimento di CV $\geq 90\%$ per la vaccinazione dTpa-IPV (5ª dose, secondo richiamo) negli adolescenti (11-18 anni), con obiettivi crescenti di CV entro i primi 3 anni di applicazione del Piano stesso ($\geq 60\%$ nel 2017, $\geq 75\%$ nel 2018 e $\geq 90\%$ nel 2019)¹⁸.

Tabella II. Coperture vaccinali (%; IC95%) per numero di dose negli adolescenti (coorte di nascita 1992) ¹⁹.

Vaccinazione	Coperture vaccinali per dose		
	3 dosi	4 dosi	5 dosi
Polio	99,0 (98,7-99,4)	97,3 (96,7-97,9)	-
DT	99,3 (99,0-99,6)	96,7 (96,0-97,5)	52,9 (50,0-55,9)
Pertosse	45,6 (43,4-47,8)	26,7 (24,6-28,7)	14,1 (12,5-15,8)

Lo studio ICONA del 2008 condotto sulla popolazione adolescente (ragazzi e ragazze di 16 anni) evidenziava che le CV a 24 mesi per il ciclo primario dei vaccini polio, DT e per il primo richiamo di polio e DT erano superiori al 96%, ma la percentuale di adolescenti che aveva ricevuto la quinta dose di DT (secondo booster) era solo del 52,9%. La copertura vaccinale del ciclo di base a 3 dosi della pertosse era solo del 45,6% con percentuali nettamente più basse per i soggetti che avevano eseguito anche il 1° richiamo in età prescolare e il 2° richiamo in adolescenza, a 16 anni compiuti (rispettivamente 26,7 e 14,1%) (Tab. II) ¹⁹.

Le ultime indagini per la rilevazione delle CV per singolo antigene (dati al 31 dicembre 2017, coorte 2010) per le vaccinazioni eseguite a 5-6 anni mostrano valori della media nazionale inferiori all'89% per la quarta dose di difterite-tetano-pertosse ²⁰. Le coperture vaccinali per singolo antigene della 5ª dose rilevate negli adolescenti di 16 anni (dati al 31 dicembre 2017, coorte del 2001), evidenziano percentuali della media nazionale ancora più basse: circa 68% per difterite e tetano e del 66% per la pertosse ²¹. In entrambi i casi le CV medie nazionali per singolo antigene sono al di sotto delle percentuali obiettivo previste dal PNPV 2017-2019 (Tab. III), anche se si può notare un incremento delle CV per la 5ª dose negli adolescenti rispetto ai dati rilevati durante

l'indagine ICONA del 2008. A seguito di un drastico calo delle coperture vaccinali pediatriche iniziato nel 2013, l'introduzione della Legge 119 del 31 luglio del 2017, che ha reso obbligatorie queste vaccinazioni per i minori di età compresa fra 0 e 16 anni e per i minori stranieri non accompagnati (a partire dai nati nel 2001) ²², ha molto probabilmente contribuito al miglioramento delle CV, permettendo di recuperare dal 2016 al 2017 circa 3 punti percentuali per difterite, tetano e pertosse nei bambini di 5-6 anni di età e quasi 5 punti percentuali negli adolescenti sedicenni. Per la poliomielite, nel 2017 si è registrato un aumento rispetto al 2016 di 3 punti percentuali nella CV per la quarta dose di antipolio a 5-6 anni (coorte di nascita 2010), passando da 85,74 a 88,68 (Fig. 1). Un'ulteriore rilevazione *ad hoc* per le vaccinazioni eseguite entro gli 8 anni ha riguardato la coorte di nascita 2009, per la quale si è registrato un recupero significativo, pari al 4,5%, nella CV nei confronti della polio (quarta dose), arrivando al 90,2%. Non risultano disponibili, per il 2017, i dati di CV per la 5ª dose di vaccino antipoliomielite per il richiamo in adolescenza (Tab. III) ²⁰⁻²⁷.

Il ritardo o la mancata vaccinazione con la dose booster DTPa-IPV in età prescolare potrebbe avere delle importanti conseguenze: si potrebbe infatti verificare sia un aumento dei soggetti suscettibili alla difterite,

Tabella III. Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per vaccinazioni difterite, tetano, pertosse per singolo antigene; anno 2017.

	Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per singolo antigene – anno 2017			
	Difterite	Tetano	Pertosse	Poliomielite
5-6 anni (coorte 2010)*	88,75	88,87	88,65	88,68
16 anni (coorte 2001)**	68,07	68,21	66,03	n.d.

Legenda: n.d.= non disponibile

*: 4ª dose (primo richiamo), **: 5ª dose (secondo richiamo). Fonte: dati comunicati dalle regioni ed elaborati dal Ministero della Salute ^{20 21}.

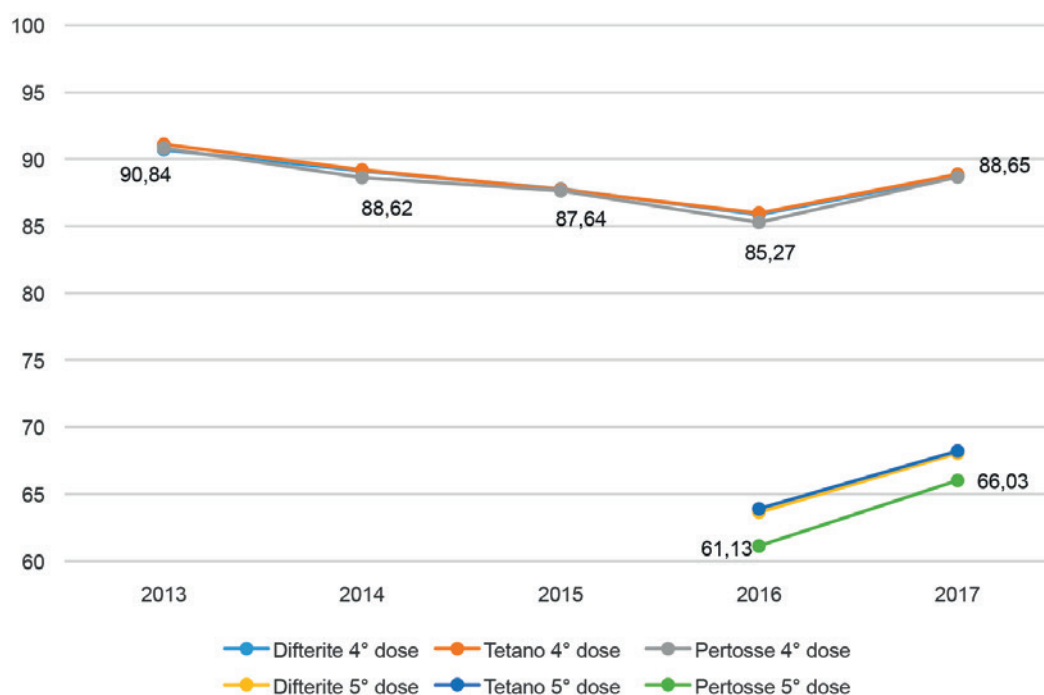


Figura 1. Trend delle CV medie nazionali (%) per singolo antigene per difterite, tetano e pertosse nei bambini di 5-6 anni (4^a dose) dal 2013 al 2017 e nei sedicenni (5^a dose) dal 2016 al 2017 ²⁰⁻²⁷.

con associato un aumento del rischio di contrarre l'infezione in caso di importazione del batterio, ma anche un aumento dei bambini suscettibili alla pertosse con il rischio di formazione di nuovi focolai epidemici, e di conseguenza un aumentato rischio di compromettere la salute anche dei neonati. Inoltre, da un'indagine di siero-epidemiologia su campioni di siero raccolti in Toscana è emerso che la protezione immunitaria nei confronti della poliomielite tende a diminuire in adolescenza. Una parte della popolazione perde rapidamente la protezione immunitaria nei confronti del poliovirus 2 e una più elevata percentuale di sieri non risulta protetta per il poliovirus 3 ²⁸. In un paese come l'Italia con forte pressione migratoria la raccomandazione di offrire la 5^a dose di vaccino antipoliomielite in adolescenza risulta in linea con la necessità di garantire una protezione duratura nel tempo. La reintroduzione del virus della poliomielite in Olanda è stata possibile in quelle comunità che rifiutavano la vaccinazione, mentre non ha avuto conseguenze in popolazioni con elevate CV ²⁹.

Vaccini quadrivalenti difterite-tetano-pertosse-polio disponibili in Italia

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato il commercio di tre differenti vaccini quadrivalenti difterite-tetano-pertosse-polio: *Tetravac*[®], *Poliolnfanrix*[®] e *PolioBoostrix*[®] (Tab. IV).

Tetravac[®]

Il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite, per la vaccinazione primaria nei neonati e per il richiamo (booster) nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con un vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico a cellule intere o acellulare e antipolio. L'immunizzazione primaria può essere iniziata a due o tre mesi di vita del bambino, somministrando 3 dosi del vaccino con un intervallo di 1 o 2 mesi tra una somministrazione e la successiva; in accordo con le politiche vaccinali nazionali. Altrimenti, può essere effettuata a partire dal terzo mese di vita somministrando 2 dosi con un intervallo di 2 mesi tra

Tabella IV. Confronto delle principali caratteristiche di Tetravac®, PoliInfanrix® e PolioBoostrix® 30-32.

	Tetravac®	PoliInfanrix®	PolioBoostrix®
Tossoidi difterico	≥ 30 UI	≥ 30 UI	≥ 2 UI
Tossoidi tetanico	≥ 40 UI	≥ 40 UI	≥ 20 UI
Antigeni della pertosse	2 antigeni PT: 25 µg, FHA: 25 µg	3 antigeni PT: 25 µg, FHA: 25 µg, PRN 8 µg	3 antigeni PT: 8 µg, FHA: 8 µg, PRN 2,5 µg
IPV (poliovirus inattivati tipo 1, 2, 3)	Sì	Sì	Sì
Vaccinazione primaria	SI: schedula 2+1 a partire da 2 mesi di vita	NO	NO
Indicazione età booster	A partire dai 5 anni. A partire da 2 anni se immunizzazione primaria a 3 dosi entro i 6 mesi.	A partire da 16 mesi	A partire da 3 anni
Limite massimo età utilizzo	12 anni come booster	13 anni come booster	Dati clinici fino a 93 anni

PT: Tossoidi pertossico; FHA: Emoagglutinina filamentosa; PRN: Pertactina

l'una e l'altra, seguite da una terza dose al 12° mese di vita.

Tetravac® può inoltre essere somministrato nei bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, precedentemente immunizzati con un vaccino antipertossico acellulare o con 4 dosi di un vaccino antipertossico a cellule intere.

Il richiamo (booster) corrisponde a una quarta dose che dovrà essere somministrata entro il 2° anno di vita nei bambini che a una età compresa tra 2 e 6 mesi hanno ricevuto Tetravac® (o un vaccino antidifterico, antitetanico, o un vaccino antipertossico acellulare o a cellule intere, antipolio, in somministrazione contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b-Hib), in un regime di immunizzazione primaria a 3 dosi. Il vaccino può essere somministrato in concomitanza al vaccino per morbillo, parotite, rosolia (e varicella) e anche al vaccino anti-Hib 30.

PoliInfanrix®

Questo vaccino è indicato per la vaccinazione di richiamo (booster) contro la difterite, il tetano, la pertosse e la poliomielite nei soggetti dai 16 mesi ai 13 anni di età, inclusi coloro che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di immunizzazione contro queste malattie. PoliInfanrix® può essere somministrato ai soggetti che hanno ricevuto prece-

dentemente vaccini contenenti pertosse acellulare o a cellule intere, e vaccini per la poliomielite vivi attenuati somministrati per via orale o inattivati per via iniettiva.

Il vaccino può essere somministrato in concomitanza al vaccino per morbillo, parotite, rosolia, vaccino varicella o al vaccino per *Haemophilus influenzae* di tipo b 31.

PolioBoostrix®

PolioBoostrix® è indicato per la vaccinazione di richiamo (booster) contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite in soggetti a partire dai 3 anni di età. PolioBoostrix® può essere somministrato ad adolescenti e adulti con stato di vaccinazione non noto o vaccinazione incompleta contro difterite, tetano e pertosse come parte di un ciclo di vaccinazione contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite. Sulla base dei dati ottenuti in adulti, sono raccomandate due dosi aggiuntive di un vaccino contenente difterite e tetano, a distanza di uno e sei mesi dopo la prima dose per massimizzare la risposta vaccinale contro la difterite e il tetano.

PolioBoostrix® può essere somministrato in concomitanza con uno qualunque dei seguenti vaccini monovalenti o combinati: morbillo, parotite, rosolia, varicella (MPR/V) e con il vaccino contro il papilloma virus umano 32.

Studi di immunogenicità e sicurezza dei vaccini quadrivalenti (DTPa-IPV/dTpa-IPV) autorizzati in Italia

Il PNPV 2017-2019 sottolinea come il periodo di entrata nella scuola elementare, che avviene generalmente intorno ai 5-6 anni del bambino, sia il momento idoneo per effettuare il richiamo di alcune vaccinazioni, come quelle contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite. La dose booster viene effettuata con le quantità antigeniche pediatriche (DTPa-IPV) e simultaneamente, in sede anatomica diversa, può essere co-somministrato il vaccino quadrivalente MPRV¹⁸.

Tetravac®

L'efficacia come dose booster e la sicurezza del vaccino tetravalente DTPa-IPV *Tetravac*® sono state confermate da diversi studi, tra i quali due studi condotti su bambini di età prescolare (5-6 anni) che avevano precedentemente ricevuto o un ciclo vaccinale primario a due dosi di vaccino combinato pentavalente con la componente della pertosse a cellule intere (DTPw-IPV-Hib; *Pentacoq*) e il primo richiamo a 14-16 mesi con un vaccino combinato pentavalente a due componenti acellulari della pertosse (DTPa-IPV-Hib; *Pentavac*)³³ oppure un ciclo primario (a due dosi) e la prima dose booster con un vaccino combinato pentavalente a due componenti acellulari della pertosse (DTPa-IPV-Hib; *Pentavac*)³⁴.

La valutazione dell'immunogenicità del vaccino *Tetravac*® un mese dopo la sua somministrazione ha evidenziato che tutti i bambini inclusi nei due studi (100%) presentavano titoli anticorpali protettivi per difterite e tetano ($\geq 0,1$ UI/ml) e per i poliovirus di tipo 1-3 ($\geq 0,5$ 1/dil – valore espresso come diluizioni reciproche)^{33 34}. Un mese dopo la somministrazione di *Tetravac*® come secondo booster, i valori dei titoli geometrici medi degli anticorpi (GTM) erano di 21,5 UI/ml³³ e 10,25 UI/ml³⁴ per tetano; 8,6 UI/ml³³ e 3,68 UI/ml³⁴ verso difterite (valori espressi come unità internazionali per ml) e oltre 3000 (1/dil) verso i tre tipi del poliovirus^{33 34}. Per gli anticorpi anti-pertosse, dopo la vaccinazione, si è registrato un incremento di 4 volte del titolo anticorpale nel 99³³ o 98%³⁴ dei bambini per gli anticorpi anti-PT e nel 88³³ o 79%³⁴ dei bambini per gli anticorpi anti-FHA. I valori dei GMT misurati per anticorpi anti-PT erano 246 UE/ml³³ e 129,31 UE/ml³⁴, i GMT misurati per gli anticorpi anti-FHA era-

no 426 UE/ml³³ e 467 UE/ml³⁴ (valori espressi come Unità ELISA per ml).

Dopo la somministrazione del vaccino, in entrambi gli studi non sono stati riportati eventi avversi gravi vaccino-correlati. Su un totale di 161 e 233 bambini arruolati nei due studi, rispettivamente il 77,6³³ e l'83,7%³⁴ ha manifestato almeno una reazione locale, generalmente lieve o moderata come dolore locale, rossore, indurimento ed edema. La somministrazione di *Tetravac*® ha indotto nell'87,6³³ e nel 70%³⁴ dei bambini almeno una reazione sistemica, come febbre, mialgia, sonnolenza e irritabilità, principalmente entro i 3 giorni dalla vaccinazione.

La buona memoria immunologica formata a seguito della vaccinazione primaria eseguita con formulazione antigenica pediatrica ha consentito un'elevata risposta anticorpale a seguito della seconda dose booster DTPa-IPV somministrata in bambini di età prescolare, garantendo pertanto una protezione a lungo termine. Inoltre i profili di sicurezza del vaccino risultano soddisfacenti.

PoliolInfanrix®

Una *review* pubblicata nel 2006 ha valutato le esperienze cliniche di studi condotti in Europa e Australia a seguito di vaccinazione DTPa-IPV con *PoliolInfanrix*®. È stata valutata la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino somministrato come dose booster in bambini di 4-7 anni che avevano seguito schedule di vaccinazione primaria differenti³⁵⁻³⁸. È stata inoltre prevista la co-somministrazione del vaccino MPR.

Un mese dopo la vaccinazione tutti i soggetti avevano sviluppato livelli anticorpali protettivi contro difterite, tetano e polio, a eccezione di un soggetto dello studio C che ha mantenuto titoli anti-polio $3 < 8$ anche dopo la dose booster DTPa-IPV^{35 36}. Più del 95% dei soggetti ha mostrato una risposta sierologica (concentrazioni anticorpali rilevabili o un incremento dei livelli anticorpali di almeno due volte) verso i 3 antigeni della pertosse (PT, FHA e PRN)³⁵.

La co-somministrazione con MPR non ha indebolito la risposta immunitaria verso difterite, tetano, pertosse e gli antigeni della poliomielite di tipo 1-3. Contemporaneamente, la risposta anticorpale al vaccino MPR è stata soddisfacente, con tutti i soggetti sieropositivi ai tre componenti vaccinali dopo 1 mese dalla vaccinazione³⁸.

La valutazione della reattogenicità di *PoliolInfanrix*®,

che ha coinvolto in totale 578 bambini, ha evidenziato che la febbre è l'evento avverso sistemico più riportato. La co-somministrazione con il vaccino MPR non ha aumentato significativamente il numero di casi in cui è stata riportata la febbre o le reazioni locali ³⁸.

PolioBoostrix®

Il profilo di sicurezza di *PolioBoostrix*® è stato descritto sulla base di dati derivati dagli studi clinici nei quali il vaccino è stato somministrato a bambini dai 4 agli 8 anni di età e soggetti dai 10 ai 93 anni di età. I profili di sicurezza del vaccino sono stati valutati anche in studi di co-somministrazione con vaccini MPR/V: studi clinici hanno coinvolto 406 bambini di età compresa fra i 3 e i 6 anni hanno evidenziato una maggiore frequenza (molto comune) di eventi come febbre, irritabilità, affaticamento, perdita di appetito e disturbi gastrointestinali (inclusi diarrea e vomito). Tutti gli altri effetti indesiderati si sono verificati con la medesima frequenza o inferiore ³². Inoltre, quasi tutti i bambini avevano prodotto risposte anticorpali protettive contro difterite, tetano e polio. Relativamente alla pertosse, una risposta sierologica al vaccino (incremento dei livelli anticorpali di almeno due volte) è stata registrata per la PT nel 84,6-90,6% dei bambini, nel 90,1-98,8% per l'FHA e nel 94,2-96,6% per la PRN.

Studi di comparazione su sicurezza e immunogenicità dei vaccini quadrivalenti (DTPa-IPV/dTpa-IPV)

Uno studio condotto in Italia nel 2000 ha mostrato che in bambini di età prescolare (6 anni) che avevano ricevuto come dose booster del vaccino difterite-tetano o la formulazione a minor concentrazione antigenica (dT: tossoide difterico = 2 Lf, tossoide tetanico = 10 Lf) o il dosaggio pediatrico standard (DT: tossoide difterico = 25 Lf, tossoide tetanico = 10 Lf) la frequenza delle reazioni avverse era la stessa nei due gruppi di studio. Titoli anticorpali protettivi verso difterite e tetano sono stati riscontrati nel 100% dei bambini. I GMT degli anticorpi verso la difterite, 30 giorni dopo la dose booster, risultavano essere due volte maggiori nel gruppo che aveva ricevuto il vaccino a formulazione pediatrica DT rispetto ai bambini che avevano ricevuto il dosaggio ridotto dT, con differenze statisticamente significative

(14,1 UI/ml vs 7,7 UI/ml; $p < 0,001$); invece per il tetano sono stati registrati valori simili per i due gruppi (dT: 14,09 UI/ml; DT: 14,08 UI/ml) ³⁹.

La valutazione della risposta immunitaria circa un mese dopo la somministrazione del booster a formulazione antigenica ridotta dTpa o dT a bambini di età compresa fra 4-7 anni, i quali erano stati precedentemente immunizzati con ciclo di vaccinazione primaria a schedula 3+1 del tipo DTPa, ha mostrato una non-inferiorità immunogenica rispetto a soggetti che avevano ricevuto il vaccino a formulazione pediatrica ^{40 41}. Non sono emerse differenze statisticamente significative nelle percentuali degli eventi avversi fra i bambini che hanno ricevuto come richiamo la formulazione a minor concentrazione rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il vaccino pediatrico, né per quanto riguarda gli eventi avversi locali (eritema, gonfiore, dolore), né per i sistemici (febbre) ^{40 41}.

Inoltre, è stata svolta un'analisi della persistenza anticorpale a 3 anni e mezzo dalla somministrazione del booster prescolare in bambini che hanno ricevuto dTpa vs DTPa vs dT e precedentemente immunizzati con schedula primaria 3+1, di cui l'ultima dose è stata somministrata a 20 mesi di età. I risultati hanno mostrato rispettivamente verso difterite e tetano che il 100% e almeno il 98% dei soggetti nei tre gruppi mantiene titoli anticorpali protettivi ($\geq 0,01$ UI/ml). I tassi di sieropositività verso gli antigeni FHA e PRN della pertosse raggiungono quasi il 100% nei gruppi a cui è stato somministrato dTpa e DTPa; percentuali minori sono state invece riscontrate verso l'antigene PT (gruppo dTpa: 58,7%; gruppo DTPa: 60,6%) ⁴¹.

Uno studio clinico condotto in Italia nel 2009 ha confrontato immunogenicità, sicurezza e reattogenicità di una dose booster prescolare (5-6 anni) a dosaggio ridotto dTpa-IPV e a dosaggio pieno DTPa-IPV in bambini precedentemente immunizzati con una schedula '2+1' con vaccino a formulazione pediatrica. In occasione della seduta è stato anche co-somministrato il vaccino MPRV a tutti i soggetti di entrambi i gruppi di studio ⁴². A 30-48 giorni dalla somministrazione del vaccino si è mostrata una non inferiorità del vaccino a dosaggio ridotto rispetto al vaccino a dosaggio pieno con un tasso di siero conversione pari al 100% verso difterite, tetano e poliovirus 1-3 in entrambi i gruppi. Tuttavia, le GMT anticorpali risultano essere inferiori nel gruppo che ha ricevuto dTpa-IPV per gli anticorpi anti-difterite e per quelli anti-PT e anti-FHA (rispettivamente 9,207 UI/ml, 59,8 UI/ml e 556,2 UI/ml) rispetto ai soggetti a cui era

stato somministrato il richiamo a formulazione pediatrica DTPa-IPV (rispettivamente 21,393 UI/ml, 75,9 UI/ml e 613,5 UI/ml). La co-somministrazione del vaccino MPRV non ha interferito con lo sviluppo di un'adeguata risposta anticorpale sia verso gli antigeni del vaccino differite-tetano-pertosse acellulare-polio, sia verso quelli del vaccino MPRV in entrambi i gruppi in esame, con tassi di sieropositività verso gli antigeni del vaccino MPRV compresi tra il 95,9-100% nei due gruppi di studio. Nei 4 giorni successivi alla vaccinazione, almeno un evento avverso è stato riportato nel 78,8% dei bambini del gruppo dTpa-IPV e nel 76,3% dei soggetti del gruppo DTPa-IPV. La reazione locale più comune in entrambi i gruppi è stata il dolore nel sito di iniezione (dTpa-IPV: 58,9%; DTPa-IPV: 61,2%), e tra i sintomi sistemici la fatica (dTpa-IPV: 26,5%; DTPa-IPV: 23,7%) e la febbre (dTpa-IPV: 21,2%; DTPa-IPV: 19,7%).

Conclusioni

I dati dell'OMS relativi al numero di casi registrati nel 2017 nella regione europea per differite, tetano e poliomielite evidenziano come queste malattie siano attualmente sotto controllo, con pochi casi riportati per differite (nessuno in Italia) e tetano e il mantenimento dello stato *polio-free*. Particolare attenzione si dovrebbe porre verso la pertosse, che conta un numero maggiore di casi registrati e per la quale ancora oggi è alta la sottonotifica. Inoltre, contrariamente a quanto si è creduto per lungo tempo, l'infezione da *B. pertussis* non si trasmette solo da persone sintomatiche: è stata dimostrata infatti la possibilità di trasmissione silente dell'agente infettivo all'interno dei contatti familiari⁴³ e che quindi lo stato transitorio di portatore possa avere un ruolo importante nella diffusione del batterio^{44 45}. Risulta pertanto necessario mantenere alti i livelli immunitari nella popolazione pediatrica fino all'adolescenza in tutte le occasioni opportune, non solo verso la pertosse^{46 47}, ma anche verso la poliomielite²⁸.

L'OMS indica per la dose di richiamo prescolare, già a partire dai 4 anni, la possibilità di usare un dosaggio ridotto nei bambini che hanno ricevuto un ciclo di base di 3 dosi e un richiamo nel secondo anno di vita, complessivamente 4 dosi a formulazione piena. Tuttavia, la frequenza di reazioni avverse nell'utilizzo di vaccini a dosaggio pieno non mostra differenze

statisticamente significative rispetto all'uso di vaccini a formulazione ridotta nei bambini in età prescolare. Inoltre, i titoli geometrici medi anticorpali verso gli antigeni della differite e della pertosse risultano superiori nei bambini riceventi il dosaggio pediatrico (DTPa)^{39 41 42 48-50}. Pertanto, sebbene i trial clinici di confronto abbiano dimostrato la non-inferiorità in termini di immunogenicità e un profilo di sicurezza sovrapponibile tra i vaccini a concentrazione ridotta per adulti e quelli a concentrazione piena pediatrica, la scelta della tipologia di formulazione da impiegare deve essere fatta in considerazione del contesto epidemiologico nazionale, delle coperture vaccinali nella popolazione e del calendario vaccinale nel suo complesso, cioè considerando il numero di dosi e richiami che sono previsti nel corso della vita.

Ad esempio, rispetto alle raccomandazioni dell'OMS, il calendario di immunizzazione italiano prevede una dose di vaccinazioni DTPa in meno entro il secondo anno di vita (3 dosi invece di 4) per un totale di 5 dosi, invece che di 6 dosi, somministrate fino all'età adolescenziale. Dal momento che negli ultimi anni si è registrato un calo delle coperture vaccinali, risulta opportuno garantire un'adeguata protezione nella popolazione pediatrica: il vaccino differite-tetano-pertosse a composizione pediatrica somministrato durante il ciclo primario è in grado di indurre una buona memoria immunitaria, che garantisce alti titoli anticorpali a seguito del booster. Quindi, se come booster prescolare si mantiene la formulazione a maggior concentrazione si può rafforzare ulteriormente l'effetto della memoria del sistema immunitario. E infatti, non solo la concentrazione pediatrica è quella indicata nel calendario vaccinale del PNPV 2017-2019, in formulazione combinata DTPa-IPV, ma anche le società scientifiche SIF, SITI, SIP, FIMMG e FIMP e l'Istituto Superiore di Sanità raccomandano, in un documento congiunto, di impiegare la concentrazione pediatrica in questa fascia di età^{18 51}.

Il richiamo prescolare offre l'ultima occasione di ricevere la quarta dose di vaccino a dosaggio pieno, quindi la somministrazione di vaccini tetravalenti DTPa-IPV in età prescolare può essere un'ottima opportunità per garantire una protezione duratura nel tempo verso le quattro malattie infettive.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- 1 Klein NP, Bartlett J, Fireman B, et al. Waning Tdap effectiveness in adolescents. *Pediatrics* 2016;137:1-9.
- 2 World Health Organization (WHO). Data, Statistics and graphics. Disease incidence. Disponibile online: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/
- 3 World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper-August 2015. No 35, 2015, 90, 433-460. Agosto 2015. Disponibile online: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>
- 4 Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(12).
- 5 Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1081-106.
- 6 Global Polio Eradication Initiative. Global Wild Poliovirus 2013 - 2018. Disponibile online: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/08/global-wild-poliovirus-2013-2018-20180807.pdf>
- 7 Hampton LM, Farrell M, Ramirez-Gonzalez A, et al. Immunization Systems Management Group of the Global Polio Eradication Initiative. Cessation of trivalent oral poliovirus vaccine and introduction of inactivated poliovirus vaccine - worldwide, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:934-8.
- 8 WHO. Polio vaccines: WHO position paper - March, 2016. *Wkly Epidemiol Rec* 2016;91:145-68.
- 9 Niccolai G, Porchia B, Bonanni P, et al. Vaccino DTPa (Difterite - Tetano - Pertosse acellulare). Ultimo aggiornamento: aprile 2014. Disponibile online: <https://www.vaccinarsi.org/scienza-conoscenza/vaccini-disponibili/vaccino-dtpa>
- 10 European Centre for Disease Prevention and Control. Shortage of acellular pertussis-containing vaccines and impact on immunisation programmes in the EU/EEA - 8 October 2015. Stockholm: ECDC 2015.
- 11 World Health Organization (WHO). Table 1: Summary of WHO Position Papers - Recommendations for routine immunization. Ultimo aggiornamento: aprile 2018. Disponibile online: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf?ua=1
- 12 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2017;92:729-47.
- 13 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018. Ultimo aggiornamento: Febbraio 2018. Disponibile online: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html#f12>
- 14 Australian Government Department of Health. National Immunisation Program Schedule. Ultimo aggiornamento: dicembre 2017. Disponibile online: <https://beta.health.gov.au/topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule>
- 15 ECDC Vaccine Scheduler. Pertussis: recommended vaccinations. Disponibile online: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>
- 16 Public Health of England. The routine immunization schedule from Spring 2018. Ultimo aggiornamento: aprile 2018. Disponibile online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/699392/Complete_immunisation_schedule_april2018.pdf
- 17 ECDC. Vaccine scheduler. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
- 18 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
- 19 Istituto Superiore di Sanità. ICONA 2008: indagini di COpertura vaccinale NAzionale nei bambini e negli adolescenti. Gruppo di lavoro ICONA. 2009, VIII, Rapporti ISTISAN 09/29. Disponibile online: http://old.iss.it/binary/publ/cont/09_29_web.pdf
- 20 Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2017 (coorte 2010). Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per vaccinazioni eseguite a 5-6 anni, calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP. AA. (per singolo antigene). Ultimo aggiornamento: febbraio 2018. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_3_fileAllegati_itemFile_6_file.pdf
- 21 Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'adolescente. Anno 2017 (coorte 2001 - 16 anni). Coperture vaccinali (per 100 abitanti) per vaccinazioni dell'adolescente, calcolate sui riepiloghi inviati dalle Regioni e PP. AA. (per singolo antigene). Ultimo aggiornamento: febbraio 2018. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_5_fileAllegati_itemFile_6_file.pdf
- 22 Legge 31 luglio 2017, n. 119. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.182 del 05-08-2017*. Disponibile online: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=60201&articolo=2>
- 23 Ministero della Salute. Anno 2013. Coperture per singolo antigene a 5-6 Anni. Ultimo aggiornamento: 30/09/2016. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_1_file.pdf
- 24 Ministero della Salute. Anno 2014. Coperture per singolo antigene a 5-6 anni. Ultimo aggiornamento: 30/09/2016. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_2_file.pdf
- 25 Ministero della Salute. Anno 2015. Coperture per singolo antigene a 5-6 anni. Ultimo aggiornamento: 09/08/2016. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_3_file.pdf
- 26 Ministero della Salute. Anno 2016. Coperture per singolo antigene a 5-6 anni. Ultimo aggiornamento: 05/06/2017. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_2_fileAllegati_itemFile_5_file.pdf
- 27 Ministero della Salute. Anno 2016. Coperture per singolo antigene a 16 anni. Ultimo aggiornamento: 05/06/2017. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_3_fileAllegati_itemFile_5_file.pdf
- 28 Giammanco GM, Bechini A, Urone N, et al. Is Italian population protected from Poliovirus? Results of a seroprevalence survey

- in Florence, Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2018 May 17:1-6 [Epub ahead of print].
- 29 Conyn-van Spaendonck MA, Oostvogel PM, van Loon AM, et al. Circulation of poliovirus during the poliomyelitis outbreak in The Netherlands in 1992-1993. *Am J Epidemiol* 1996;143:929-35.
- 30 Riassunto delle caratteristiche del prodotto Tetravac®. Documento reso disponibile da AIFA il 02/06/2017. Disponibile online: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer_004285_034127_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113
- 31 Riassunto delle caratteristiche del prodotto *Poliiofanrix*®. Documento reso disponibile da AIFA il 23/05/2017. Disponibile online: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer_000200_037157_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113
- 32 Riassunto delle caratteristiche del prodotto *Polioboostrix*®. Documento reso disponibile da AIFA il 29/03/2018. Disponibile online: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdffileName=footer_000200_036752_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113
- 33 Langue J, Matisse N, Pacoret P, et al. Persistence of antibodies at 5-6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5-6 years of age. *Vaccine* 2004;22:1406-14.
- 34 Mallet E, Matisse N, Mathieu N, et al. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b (Hib) in 5-6-year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster. *Vaccine* 2004;22:1415-22.
- 35 Jacquet JM, Bégué P, Grimprel E, et al. Safety and immunogenicity of a combined DTPa-IPV vaccine administered as a booster from 4 years of age: a review. *Vaccine* 2006;24:2440-8.
- 36 Nilsson L, Faldella G, Jacquet JM, et al. A fourth dose of DTPa-IPV vaccine given to 4-6 year old children in Italy and Sweden following primary vaccination at 3, 5 and 11-12 months of age. *Scand J Infect Dis* 2005;37:221-9.
- 37 Bégué PC, Grimprel EM, Giovannangeli MD, et al. Comparative reactogenicity and immunogenicity of booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine and diphtheria-tetanus-inactivated poliovirus vaccine in preadolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:804-9.
- 38 Marshall H, Nolan T, Robertson D, et al. A comparison of booster immunisation with a combination DTPa-IPV vaccine or DTPa plus IPV in separate injections when co-administered with MMR, at age 4-6 years. *Vaccine* 2006;24:6120-8.
- 39 Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Cotter B, et al. Reactogenicity and immunogenicity of adult versus paediatric diphtheria and tetanus booster dose at 6 years of age. *Vaccine* 2001;20:74-9. Erratum in: *Vaccine* 2001;20:989.
- 40 Langley JM, Predy G, Guasparini R, et al. An adolescent-adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis vaccine has comparable immunogenicity but less reactogenicity in children 4-6 years of age than a pediatric formulation acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids adsorbed combined with inactivated poliomyelitis vaccine. *Vaccine* 2007;25:1121-5.
- 41 Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: standard pediatric versus a reduced-antigen content formulation. *Hum Vaccin* 2008;4:203-9.
- 42 Ferrera G, Cuccia M, Mereu G, et al. Booster vaccination of preschool children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine: a randomized, controlled trial in children primed according to a 2 + 1 schedule in infancy. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:355-62.
- 43 Long SS, Welton CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis* 1990;161:480-6.
- 44 Srugo I, Benilevi D, Madeb R, et al. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis* 2000;6:526-9.
- 45 Fisher MC, Long SS, McGowan KL, et al. Outbreak of pertussis in a residential facility for handicapped people. *J Pediatr* 1989;114:934-9.
- 46 Esposito S, Principi N; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Vaccine Study Group (EVASG). Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(Suppl 5):S89-S95.
- 47 Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, et al. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine* 2012;30:5179-90.
- 48 Miller E, Miller DL, Ashworth LAE, et al. Comparison of antibody responses and symptoms following primary immunisation with British whole-cell and three acellular DTP vaccines. In: Manclark CR, ed. *Proceedings of the Sixth International Symposium on Pertussis*, No. 90-1164. Bethesda, Maryland: FDA 1990, p. 303-10.
- 49 Tozzi AE, Anemona A, Stefanelli P, et al. Reactogenicity and immunogenicity at preschool age of a booster dose of two three-component diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in children primed in infancy with acellular vaccines. *Pediatrics* 2001;107:E25.
- 50 Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *J Pediatr* 1997;130:616-23.
- 51 SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. I vaccini e le vaccinazioni. Raccomandazioni vaccinali. Disponibile online: <http://www.fimp.pro/images/vaccini.pdf>.