



La vaccinazione esavalente: prospettive e potenzialità di utilizzo

Francesca Lippi
Chiara Azzari
Clementina Canessa
Silvia Ricci

Servizio di Immunologia,
Dipartimento di Scienze della
Salute, Ospedale Pediatrico
Universitario Meyer, Firenze

**Parole chiave: vaccinazione,
esavalente, vaccini combinati**

Abstract

I vaccini combinati rappresentano una preziosa innovazione tecnologica nel campo della prevenzione delle malattie infettive e della salute pubblica, grazie alla loro efficacia e sicurezza sia per l'individuo che per la società. Da non sottovalutare il loro valore economico, importante in ambito sociale e sanitario.

Al fine di aumentare la fiducia dei genitori e degli operatori sanitari nei programmi di vaccinazione e mantenere i loro benefici per la società, sono necessarie maggiori informazioni sui benefici che possono apportare questi strumenti.

Scopo di questo lavoro è esaminare i vaccini esavalenti disponibili, che proteggono dalle infezioni di difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e *Haemophilus influenzae* di tipo b. Vengono discussi vari aspetti dei vaccini esavalenti disponibili: dagli aggiornamenti epidemiologici delle malattie prevenibili da vaccino al ciclo di sviluppo del vaccino, dall'immunogenicità dei vari componenti alla sicurezza e co-somministrazione con altri vaccini. Vengono emesse anche una serie di considerazioni pratiche sul recupero delle vaccinazioni negli inadempienti e sulle vaccinazioni nei nati pretermine. I dati presentati si basano sulle raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Ministero della Salute italiano, Società Italiana di Farmacologia (SIF), Società Italiana di Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e Società Italiana Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP).

Introduzione

Oggi giorno le vaccinazioni sono una delle risorse più rilevanti nella sanità pubblica, fornendo prevenzione contro le malattie una volta causa di epidemie¹. Nonostante i risultati raggiunti, in Europa solo l'85% dei cittadini ritiene che i vaccini siano efficaci nella prevenzione delle malattie infettive, percentuale che scende al 78% se si analizzano i soli dati italiani. I dati pubblicati nel rapporto Eurobarometro "Europeans' attitudes towards vaccination" (marzo 2019), che ha indagato gli atteggiamenti e le conoscenze dei cittadini nei confronti dei vaccini, mostrano che quasi la metà della popolazione ha paura degli effetti indesiderati gravi (48% nel dato complessivo europeo e 46% in quello italiano) (Fig. 1). L'indagine mostra quindi la necessità di intensificare gli sforzi per un'informazione corretta sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini e sulla gravità delle malattie da cui i vaccini ci possono proteggere.

Recentemente, grazie all'utilizzo di vaccini combinati, sono stati raggiunti importanti obiettivi. Infatti, i vaccini combinati assicurano un'immunizzazione multipla in un'unica iniezione². La riduzione del numero di somministrazioni porta a una diminuzione degli accessi ambulatoriali e a un migliore profilo di sicurezza dei programmi di vaccinazione, dato che una significativa percentuale di eventi avversi (AE) dopo l'immunizzazione deriva dalla manovra di iniezione intramuscolo o sottocute. La disponibilità di vaccini combinati è quindi uno strumento importante per ottenere una protezione sicura e di successo contro numerosi patogeni, rendendo il programma vaccinale meno affollato^{3,4}.

Corrispondenza

Francesca Lippi
Servizio di Immunologia,
Dipartimento di Scienze della
Salute, Ospedale Pediatrico
Universitario Meyer
viale G. Pieraccini, 24
50139 Firenze
E-mail: francesca.lippi@meyer.it

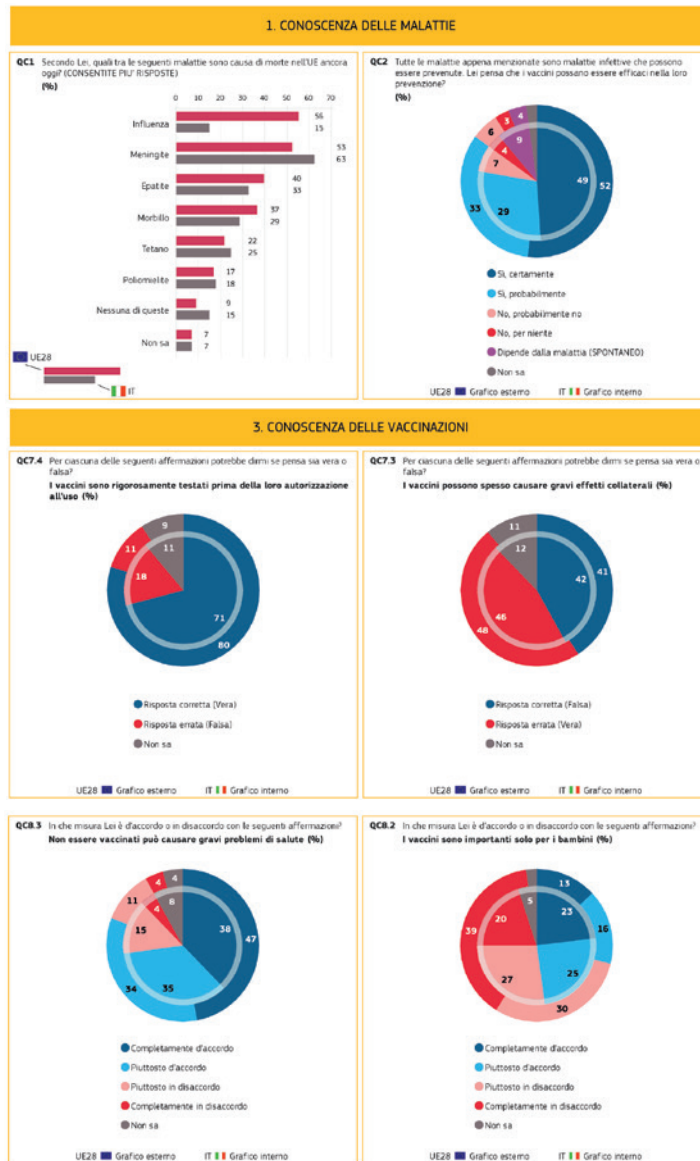


Figura 1. Eurobarometro 2019: "Europeans' attitudes towards vaccination" elaborato dalla Commissione per la salute e la sicurezza alimentare della Commissione europea. Elaborazione delle risposte date a dodici domande poste a un campione di 27.524 cittadini europei maggiori di 15 anni (tra cui 1021 italiani). I risultati evidenziano la necessità di migliorare la comunicazione su questo tema, soprattutto sui vantaggi delle vaccinazioni e la loro sicurezza ed efficacia. Infatti dalle risposte ottenute emerge il persistere di conoscenze errate, questo porta inevitabilmente alla perdita di fiducia sulle vaccinazioni come strumento di prevenzione. In questo senso è preoccupante che un terzo degli italiani (32%) sia convinto erroneamente che i vaccini indeboliscano il sistema immunitario o che possano causare la malattia da cui proteggono (34%). Perplexità presenti anche negli altri paesi, anche se in misura minore. Il 25% degli italiani ritiene inoltre che non sia importante ricevere le vaccinazioni raccomandate (il dato complessivo europeo è 15%). Le domande legate alla conoscenza dei rischi legati alle malattie prevenibili con le vaccinazioni evidenziano una scarsa consapevolezza generale: solo la metà degli europei è cosciente che influenza e meningite possano causare il decesso (rispettivamente 56 e 53%), mentre percentuali ancora minori si riscontrano per epatite (40%), morbillo (37%) e tetano (22%). Guardando al campione di popolazione italiano emerge che solo il 15% pensa correttamente che l'influenza possa causare decessi e la stessa percentuale pensa che nessuna delle malattie sopra citate possa causare decessi. Infine, tra i dati di rilievo, il 48% degli italiani (in confronto al 29% degli europei) ritiene erroneamente che le vaccinazioni siano importanti solo per i bambini.

L'uso di vaccini combinati fornisce un effetto positivo sulla salute individuale e un risparmio sociale ed economico ⁵.

Scopo di questo lavoro è analizzare i vaccini esavalenti disponibili in Italia, che proteggono contro le infezioni da difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib): evidenziarne le prospettive e le potenzialità di utilizzo.

Malattie prevenibili con l'esavalente: epidemiologia

Grazie all'introduzione della vaccinazione esavalente abbiamo prevenuto un numero considerevole di malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e Hib. Tale immunizzazione può essere raggiunta con una singola vaccinazione, il vaccino esavalente ⁶.

Per quattro di queste malattie (difterite, tetano, pertosse e poliomielite) sono necessarie vaccinazioni di richiamo, come richiesto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale Italiano (PNPV) 2017-2019, al fine di raggiungere una miglior prevenzione ⁷: (i) vaccinazione DTaP-IPV (vaccino pediatrico con una quantità antigenica completa) in bambini di 6 anni; (ii) vaccinazione dTap-IPV (vaccino per adulti con una bassa quantità di antigene) in soggetti di età compresa tra 12 e 19 anni e (iii) vaccinazione con dTap (vaccino per adulti con una bassa quantità di antigene) ogni 10 anni in età adulta.

Grazie a tali strategie, è stata raggiunta una significativa riduzione di incidenza di tali malattie (Tab. I).

Difterite

Nell'ultima relazione dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) è stata documentata una crescente riduzione dei casi di difterite in Europa, da 42/100000 abitanti nel 2008 a meno di 0,01/100000 abitanti nel 2016 ⁸. In Italia, l'incidenza della difterite ha avuto una drastica riduzione, fino a 0 eventi nel periodo 2010-2013. Nel periodo 2015-2017, tuttavia, sono stati segnalati 8 casi di difterite tra i quali 1, segnalato nel 2016 nel Nord Italia, dovuto a *C. diphtheriae* produttore di tossina responsabile di difterite cutanea. Tutti gli altri casi erano dovuti a ceppi di *C. diphtheriae* non produttori di tossina difterica ⁹. Anche nei paesi in cui la difterite non è endemica, il rischio di contrarre la malattia non dovrebbe essere sottostimato. Alcuni ceppi di *C. diphtheriae* non produttori di tossina possono colonizzare il rinofaringe e quindi causare faringite, batteriemie, endocardite, artrite settica, ascessi e polmonite. Presenza di ceppi non tossigenici sono stati recentemente documentati negli Stati Uniti e in Europa, Italia inclusa. Alcuni di questi ceppi hanno geni della tossina inseriti nel DNA e potrebbero iniziare a produrre nuovamente la tossina (unico fattore diretto di virulenza) attraverso la trasformazione spontanea a ceppo tossigenico ^{10 11}.

Tetano

Anche se il tetano è una malattia prevenibile, in Italia si verificano diversi casi ogni anno, con i più alti tassi di notifica e ospedalizzazione rispetto ad altri paesi europei e ad altri paesi ad alto reddito. Nel 2016, nell'ultimo rapporto dell'ECDC, in Europa sono stati segnalati 89 eventi, di cui 48 confermati in laboratorio.

Tabella I. Epicentro. "I vaccini? Funzionano!". Settimana europea e mondiale delle vaccinazioni 2017 (www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp).

| Malattia | Numero medio di casi notificati ogni anno, prima delle vaccinazioni | Numero medio di casi notificati nel periodo 2010-2013 | % di riduzione |
|--------------------------------------|---|---|----------------|
| Difterite | 7000 | 0 | 100% |
| Tetano | 700 | 60 | -91,4% |
| Pertosse | 21.000 | 509 | -97,6% |
| Poliomielite | 2000 | 0 | 100% |
| Epatite B | 3000 | 419 | -86% |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | 69 | 6 | -91,3% |

rio. 30 eventi (34% dei totali) sono stati segnalati in Italia¹².

Nel periodo 2010-2013 in Italia sono stati notificati 60 casi/anno (con 20 decessi/anno). La maggior parte dei casi si verifica in soggetti > 65 anni non vaccinati o che non avevano mai fatto dose booster. Comunque si registra una riduzione del 91,4% rispetto all'era pre-vaccino¹³. Nel periodo 2001-2010 sono stati notificati 2 casi di tetano pediatrico (età < 14 anni); successivamente non sono stati segnalati casi pediatrici fino a giugno 2017, quando sono stati notificati 2 casi, il primo in Sardegna e il secondo in Piemonte; entrambi i bambini non erano immunizzati¹⁴. L'ultimo caso segnalato risale a giugno 2019 in Veneto, in una bambina di 10 anni non vaccinata.

Pertosse

La pertosse è una malattia molto contagiosa, può colpire a ogni età, ma è più grave nei neonati¹⁵. In questa fascia di età i tassi di ospedalizzazione dovuti a complicanze come apnea, convulsioni e ipertensione polmonare sono più alti; il tasso di mortalità può raggiungere l'1%. Le complicanze e i rischi di morte sono più alti nei prematuri rispetto ai nati a termine^{16 17}.

Attualmente, la pertosse è la malattia infettiva prevenibile da vaccino più frequente nei paesi ad alto reddito. Il suo impatto reale è difficilmente valutabile e scarsamente percepito dalla popolazione e persino dagli operatori sanitari¹⁸.

In Italia dal 2011 al 2015 sono stati notificati circa 500 casi/anno¹⁹. Quindi, rispetto all'era pre-vaccino, l'incidenza della pertosse ha una riduzione del 97,6%; questo risultato è stato raggiunto anche grazie al vaccino esavalente contenente antigeni della pertosse (Tab. I).

Dal 1999 al 2009 in Italia è stata registrata una diminuzione della tendenza dei casi di pertosse, grazie all'elevata copertura vaccinale. Tuttavia, la pertosse è probabilmente sottostimata, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti, a causa della presentazione clinica più mite e dello scarso utilizzo dei test di laboratorio per la conferma. Dal momento che l'immunità naturale e quella indotta da vaccino contro la pertosse non sono durature nel tempo, è fondamentale eseguire booster vaccinali periodici per non contrarla e successivamente rischiare di trasmetterla ai neonati (categoria maggiormente a rischio di complicanze) prima che possano effettuare il ciclo primario. Per que-

sto è essenziale fornire un richiamo con DTaP-IPV in età prescolare, un richiamo con dTap-IPV in età adolescenziale e un potenziamento con dTap ogni 10 anni in età adulta²⁰.

La *cocoon strategy* (vaccinare ogni potenziale contatto neonatale) è stata proposta per ridurre le infezioni neonatali. Insieme a questo, la strategia più efficace nei neonati per la prevenzione della pertosse è la vaccinazione con il vaccino dTap nella donna in gravidanza, durante il terzo trimestre: così gli anticorpi materni saranno trasmessi al feto e potranno proteggere il neonato nella finestra temporale dalla nascita alla prima vaccinazione²¹. Il periodo più indicato per effettuare la vaccinazione è tra la 27^a e 30^a settimana di gravidanza, in questo modo al bambino passeranno anticorpi a più alta affinità.

Il primo vaccino messo a punto contro la pertosse è stato quello a cellule intere (wPV). Questo ha portato a una netta riduzione dei casi di malattia.

Tuttavia, a causa della frequenza di eventi avversi locali e sistemici dopo l'immunizzazione con wPV, sono stati messi a punto vaccini acellulari (aPVs) meno reattivi, basati su componenti isolati di *B. pertussis* che sono capaci di indurre risposte immunitarie protettive con un minor numero di reazioni locali e sistemiche. Questi vaccini contengono uno o più antigeni della pertosse, tra cui la tossina della pertosse (PT), l'emoagglutinina filamentosa (FHA), la pertactina (PRN) e proteine fimbriali 2 (FIM2) e 3 (FIM3). Sono stati sviluppati preparati contenenti fino a cinque componenti e diversi studi di efficacia hanno chiaramente dimostrato che gli aPV sono in grado di conferire una protezione comparabile ai wPV con un minor numero di reazioni locali e sistemiche.

Negli ultimi anni si è osservato un aumento dei casi della pertosse, questo sembra essere un fenomeno complesso ma reale. Può essere legato a molti fattori tra cui l'uso di aPV. Sicuramente ha contribuito la miglior capacità di fare diagnosi grazie all'uso della diagnostica molecolare. La mancanza di risposte immunitarie mucosali dopo la somministrazione di aPV favorisce l'infezione, la colonizzazione persistente e la trasmissione dell'agente patogeno. Inoltre, un precoce declino dell'immunità protettiva e la circolazione di nuove varianti di *B. pertussis* impoverite di antigeni inclusi nel vaccino (pertactina-negative) favoriscono ulteriormente l'aumento dei casi di malattia. Sono disponibili diversi aPV, ma non è stato ancora stabilito

quale di essi conferisca la protezione più alta e più prolungata. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'importanza dei singoli antigeni inclusi negli aPV nel conferire protezione contro le malattie, la colonizzazione e la trasmissione. Tuttavia, le attuali conoscenze sembrano indicare che il PT, rappresenta l'antigene principale che garantisce la protezione dalle malattie anche se non dalle infezioni. Il contributo di FHA, PRN, FIM2 e FIM3 nell'efficacia del vaccino e nella protezione a lungo termine è ancora in discussione e necessita di ulteriori studi ²².

Poliomielite

La poliomielite causa paralisi flaccida non reversibile, colpisce soprattutto la popolazione pediatrica. L'unico modo per prevenire le conseguenze della poliomielite è la vaccinazione. Grazie alla vaccinazione è stata ridotta di oltre il 99% l'incidenza globale di questa patologia. L'Europa è stata dichiarata libera dalla poliomielite nel 2002. L'ultimo caso di polio è stato segnalato in Turchia nel 1978, mentre in Bulgaria sono stati segnalati 3 casi di poliomielite nel 2001, appartenenti a bambini rom originari dell'India ²³.

In Italia, grazie alla vaccinazione (obbligatoria dal 1966), l'ultimo caso di poliomielite è stato segnalato nel 1982. Tuttavia, per raggiungere l'eradicazione della poliomielite, è fondamentale continuare il programma di vaccinazione con IPV (*Inactivated Poliovirus Vaccine*): essendo la poliomielite ancora endemica in Afghanistan e Pakistan il rischio di importazione e successiva trasmissione è concreto ²⁴.

Epatite B

In tutto il mondo 257 milioni di persone sono portatrici croniche di virus dell'epatite B (HBV). Il rischio di cronicità è maggiore soprattutto se l'infezione da HBV è precoce: il tasso di rischio è del 90% nei bambini con infezione neonatale, del 30-50% in bambini infetti di età inferiore a 4 anni, 1-10% nella popolazione di età > 4 anni ²⁵.

Nel 1983 in Italia è stata introdotta la vaccinazione anti-HBV come obbligatoria per ogni bambino appena nato e per i 12enni ^{26 27}. I casi malattia nel periodo 1985-2016 mostra un calo significativo dal 1991, l'incidenza dell'epatite B ha avuto una riduzione dell'86%, la prevalenza dei portatori cronici ha avuto una riduzione dal 3% a meno dell'1% ^{13 28}. A distanza di 20 anni dall'introduzione della vaccinazione anti-

HBV è evidente un significativo declino nel numero dei casi di cirrosi epatica associata a epatite B e carcinoma epatico ²⁹.

Haemophilus influenzae tipo b

Hib può causare malattie gravi e invasive come meningite, sepsi, polmonite. L'epidemiologia di Hib non è facile da definire, poiché in molti casi non viene effettuata una conferma tempestiva mediante indagini di laboratorio ³⁰. Nel periodo 2007-2014 sono stati notificati in Europa 0,6 casi/100.000 abitanti/anno. La maggior parte di questi casi colpisce l'età pediatrica: l'incidenza era di 23,4 casi/100.000 neonati ³¹. In Italia, l'introduzione della vaccinazione contro Hib ha portato a una riduzione dell'incidenza della malattia del 91,3% rispetto all'era pre-vaccino. Anche i tassi di ospedalizzazione a causa di malattia invasiva da *Haemophilus* si sono dimezzati rispetto all'era pre-vaccino, come descritto in un recente studio italiano ³². In Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione universale contro Hib, l'incidenza della malattia invasiva nei bambini di età inferiore a 5 anni è aumentata da 2,5/100.000 nel 1994 a 4,5/100.000 nel 1998, una tendenza molto probabilmente dovuta all'implementazione in alcune regioni italiane della sorveglianza attiva per la malattia invasiva da Hib sulla base di dati di laboratorio. Dal 1999, dopo l'introduzione della vaccinazione anti-Hib con programma 2 + 1, è stato registrato un eccellente controllo della malattia, sottolineato dalla riduzione dei tassi di ospedalizzazione a causa di malattie invasive ³².

Tuttavia, in concomitanza con il declino della copertura vaccinale, si sono verificati recentemente alcuni casi di malattia invasiva da Hib in bambini di età inferiore a 2 anni ^{32 33}.

Vaccini esavalenti attualmente disponibili

I vaccini combinati esavalenti sono disponibili da oltre 15 anni. In Italia, come in altri paesi europei, i vaccini esavalenti sono il vaccino più frequentemente usato per l'immunizzazione di neonati e bambini piccoli contro la difterite, il tetano, la pertosse, l'epatite B, la poliomielite e la malattia causata da *Haemophilus influenzae* tipo b ^{34 35}.

Tabella II. Elaborata da RCP Infanrix hexa[®], Hexyon[®], Vaxelis[®]. Disponibili su sito AIFA.

| | Infanrix-hexa [®] | Hexyon [®] | Vaxelis [®] |
|--------------------|--|--|--|
| Hib-PRP | 10 µg Coniugato a tossoide tetanico | 12 µg Coniugato a tossoide tetanico | 5 µg Coniugato a proteina meningococcica |
| Pertosse | PT 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg | PT 25 µg FHA 25 µg | PT 20 µg FHA 20 µg PRN3 µg FIM type 2,3: 5 µg |
| Tossoide difterico | Non meno di 30 UI | Non meno di 20 UI | Non meno di 20 UI |
| Tossoide tetanico | Non meno di 40 UI | Non meno di 40 UI | Non meno di 40 UI |
| Polio (IPV) | Poliovirus inattivato Tipo 1, 2, 3 | Poliovirus inattivato Tipo 1, 2, 3 | Poliovirus inattivato Tipo 1, 2, 3 |
| HBsAg (HBV) | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | <i>Hansenula polymorpha</i> | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| Pronto all'uso | No | Sì | Sì |
| Co-somministrabile | Sì | Sì | Sì |
| Neonati pretermine | Sì | Sì | Sì |
| Età minima | Non specificata | 6 settimane | 6 settimane |
| Età massima | Nessun limite | Nessun limite | Nessun limite |

Attualmente in Italia sono disponibili tre combinazioni di esavalente: Infanrix hexa[®], utilizzato dal 2000; Hexyon[®], dal 2013; e Vaxelis[®], recentemente autorizzato (2016). Le loro caratteristiche, descritte nella scheda tecnica (RCP), sono riassunte nella Tabella II ³⁶⁻³⁸.

Immunogenicità dei componenti antigenici

Sebbene diversi nella composizione, i tre vaccini hanno una risposta immunitaria comparabile, risultando protettivi contro le 6 malattie bersaglio. L'immunogenicità dei vaccini esavalenti è stata ampiamente studiata e sono stati condotti studi clinici comparativi: in particolare, gli studi condotti con il programma 2 + 1 riproducono uno schema di vaccinazione simile a quello del programma di vaccinazione attuale del PNPV, sia per l'età di utilizzo sia per la co-somministrazione con vaccini anti-pneumococco e anti-rotavirus ^{39 40}.

I risultati dimostrano un'alta immunogenicità di tutti gli antigeni inclusi nei tre vaccini esavalente disponibili, con percentuali elevate di sieroprotezione nei vaccinati. Nello specifico, tra i bambini vaccinati con esavalente, la percentuale di quelli sieroprotetti verso ognuno dei 6 antigeni non è inferiore rispetto a quella dei bambini immunizzati con componenti monovalenti, trivalenti o pentavalenti (per esempio DTaP, DTaP-IPV) ^{3 4 41}.

I risultati del follow-up post-ciclo primario hanno confermato una protezione efficace fino all'età del richiamo con dTaP-IPV. Inoltre, i programmi di sorveglianza epidemiologica condotti in diversi paesi come Svezia, Danimarca e Germania su patologie come pertosse e Hib, i dati disponibili in letteratura e l'esperienza sul campo anche di altri paesi come l'Italia, hanno confermato l'efficacia dei vaccini esavalenti. Queste informazioni sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei due esavalenti di vecchia data autorizzati, Infanrix hexa[®] e Hexyon[®], e saranno disponibili tra qualche anno per Vaxelis[®], che dispone di autorizzazione più recente.

Sono disponibili anche dati clinici di sicurezza ed efficacia paragonabili.

Co-somministrazione con altri vaccini

La sicurezza e l'immunogenicità dei vaccini esavalenti non cambiano in modo significativo quando somministrati in concomitanza con altri vaccini inclusi nel programma di vaccinazione del bambino ⁴². Gli studi clinici dei tre prodotti esavalenti hanno dimostrato un'elevata immunogenicità e standard di sicurezza del programma esavalente 2 + 1 co-somministrato con vaccini anti-pneumococco e anti-rotavirus ^{37 39 43}.

Ulteriori studi clinici hanno anche confermato la co-somministrazione con vaccini quali anti-meningococco coniugato, anti-meningococco B, anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella. Le indicazioni per tutte le possibili co-somministrazioni sono riportate nel relativo RCP³⁶⁻³⁸.

In generale, come raccomandato nel *Pink Book (Centers for Disease Control and Prevention)*, tutti i vaccini possono essere somministrati nella stessa seduta, senza alcuna limitazione, con indicazione di alternare il sito di iniezione, a meno che la non co-somministrabilità non sia espressamente riportata in scheda tecnica^{44 45}.

Sicurezza dei vaccini esavalenti

I vaccini possono essere considerati tra i prodotti farmaceutici più controllati e sicuri. Prima di raggiungere l'autorizzazione alla commercializzazione e l'introduzione nei programmi di immunizzazione, sono sottoposti a diverse fasi di valutazione della sicurezza e dell'efficacia. Una volta autorizzati, i processi produttivi sono soggetti a verifiche accurate e continue e gli eventi avversi presunti sono costantemente monitorati e analizzati, al fine di garantire alla popolazione vaccini sicuri e di alta qualità. Inoltre, la produzione di vaccini è in conformità agli standard indicati da organizzazioni internazionali come l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Lo sviluppo di vaccini esavalenti richiede tempo e passa attraverso la produzione di vaccini contro singolo antigene di difterite, tetano e pertosse (dTaP). In ogni fase del ciclo di sviluppo vengono applicati molti controlli di qualità, in questo modo i profili di efficacia e sicurezza aumentano nel corso degli anni. La prima fase di sviluppo impiega in media 12 anni e comprende le fasi pre-cliniche e cliniche, con la registrazione alle agenzie regolatorie; in questo periodo la formulazione del vaccino viene continuamente testata per fornire la composizione definitiva e sviluppare adeguati sistemi di produzione. La seconda fase dura circa 36 mesi e comprende la fase di produzione dei vaccini esavalenti; fino al 70% di questo tempo è dedicato ai controlli di qualità; il tempo rimanente è richiesto per l'elaborazione e la combinazione degli antigeni, di *proteine carriers* e adiuvanti fino al raggiungimento della composizione finale dell'esavalente. Quindi il vaccino esavalente è conforme ai più alti requisiti dell'industria farmaceutica, in termini di efficacia e sicurezza^{43 46}.

Sebbene i vaccini attualmente utilizzati nei programmi di immunizzazione siano sicuri ed efficaci; essi, come tutti i farmaci, non sono esenti da eventuali eventi avversi (AE), anche se rari. Un AE è definito come qualsiasi evento clinico avverso che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino e che non ha necessariamente una relazione causale con l'uso del vaccino⁴⁷. I risultati delle analisi dei rapporti di sicurezza raccolti negli studi clinici sui prodotti esavalenti hanno mostrato una buona tollerabilità di questi vaccini, confermati anche dai sistemi di sorveglianza post-marketing di fase IV.

In generale, l'uso dell'esavalente si associa a un più alto ma non clinicamente significativo tasso di febbre e sintomi locali (da lievi a moderati, e in ogni caso transitori) rispetto ai vaccini con meno componenti. Tuttavia, l'uso di vaccini esavalenti combinati è nel complesso più sicuro perché, sottoponendo il bambino a una singola iniezione anziché a sei, la frequenza totale degli AE è ridotta^{5 48 49}.

Dati dettagliati sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Italia nel 2017 derivano dall'ultimo rapporto AIFA⁵⁰.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino esavalente, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2017 sono state 1.293 e si riferiscono a due vaccini: Infanrix hexa® (n. 1.152) e Hexyon® (n. 88). Come atteso in base al calendario vaccinale, la quasi totalità delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (94%) e alla somministrazione contemporanea di esavalente e di altri vaccini (76%, n. 977; in particolare con il vaccino contro lo pneumococco in 766 segnalazioni). 316 segnalazioni riportavano l'esavalente come unico vaccino utilizzato.

Tra le sospette reazioni avverse inserite il 74% delle schede (967) riportano reazioni avverse non gravi, mentre le gravi sono state 309 (23,9%). Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini esavalenti, 719 (55,6%) schede riportano eventi insorti nel 2017. Di queste l'82,1% sono state definite come non gravi e il 17,4% (125) come gravi (Fig. 2).

Sul totale di 125 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini esavalenti, 90 (72,0%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 8 (6,4%) sono risultate non correlabili, 17 (13,6%) indeterminate e 10 (8,0%) non classificabili (Fig. 3). Gli eventi più frequentemente segnalati sono l'iperpiressia e la febbre, nella maggior parte dei casi a risoluzione completa.

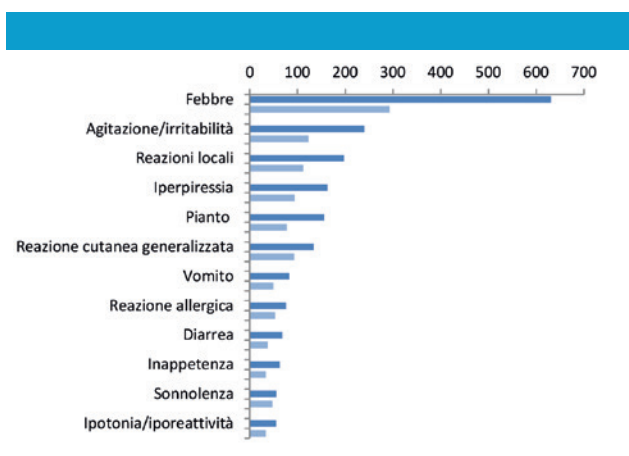


Figura 2. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite n. 1.293 (barra superiore) e insorte n. 719 (barra inferiore) nell'anno 2017 per i vaccini esavalenti per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità. Tale classificazione ha lo scopo di rappresentare le reazioni più comunemente segnalate come sospette in relazione alla vaccinazione. Le 5 sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono state febbre (> 38°), agitazione/irritabilità, reazione nel sito di somministrazione, iperpiressia (> 39,5°) e pianto. Meno comunemente sono state osservate: reazione cutanea generalizzata, vomito, condizioni allergiche e diarrea. Più rare sono: inappetenza, sonnolenza ed episodi di ipotonia/iporeattività.

Dai dati di farmacovigilanza disponibili i vaccini esavalenti sono sicuri e il tasso di segnalazione delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni per dosi somministrate è in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei preparati disponibili in Italia (Infanrix hexa® e Hexyon®). Per quanto riguarda il Vaxelis®, questo è stato utilizzato per la prima volta a livello nazionale in Toscana da novembre 2017. Da allora ad oggi non c'è stato un aumento di segnalazioni di eventi avversi. Il profilo di sicurezza che emerge sul campo è sovrapponibile agli altri 2 preparati.

Considerazioni pratiche

Metodo di preparazione: siringa preriempita o da ricostituire

Mentre Hexyon® e Vaxelis® sono disponibili in formulazione liquida, in siringa preriempita e pronta all'uso,

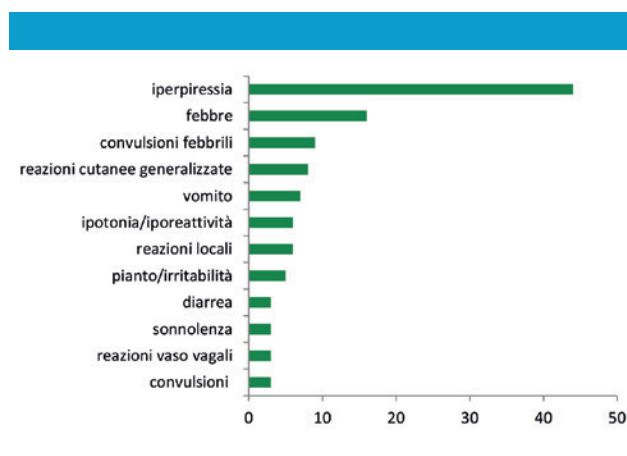


Figura 3. Distribuzione delle 90 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini esavalenti, inserite e insorte nel 2017. L'87% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili all'esavalente ha avuto come esito la risoluzione completa dell'evento. Nel restante 13% dei casi l'esito risulta in miglioramento o non disponibile. Il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse a farmaco gravi correlabili ai vaccini esavalenti è risultato complessivamente di 7 casi ogni 100.000 dosi somministrate, nel dettaglio: - iperpiressia: 4 casi per 100.000 dosi; - febbre: 1,5 casi per 100.000 dosi; - convulsioni febbrili: 0,7 casi per 100.000 dosi; - ipotonia/iporeattività: 0,5 casi per 100.000 dosi; - reazioni sito di iniezione: 0,5 casi per 100.000 dosi; - pianto/irritabilità: 0,4 casi per 100.000 dosi; - convulsioni non febbrili: 0,2 casi per 100.000 dosi.

Infanrix hexa® richiede, prima della somministrazione, la ricostituzione nella siringa principale dell'antigene Hib, contenuta separatamente in una fiala ³⁶⁻³⁸.

Diversi studi hanno confrontato questi tipi di vaccini: i risultati hanno mostrato una riduzione di circa 5 volte del rischio di possibili errori nella preparazione e dimezzamento del tempo di somministrazione per quelli in formulazione in siringa pre-riempita rispetto ai vaccini che richiedono una ricostituzione ^{51 52}.

Età di utilizzo e recupero degli inadempienti

I vaccini esavalenti sono indicati in tutti i bambini a partire dalle 6 settimane di età, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non è indicato alcun limite di età superiore. Il board di esperti del "Calendario per la Vita" (SIF, SIP, SITI, FIMP, FIMMG) si è espresso per il recupero delle vaccinazioni nei bambini che non hanno seguito il calendario nazionale: l'uso di vaccini esavalenti è raccomandato fino al 7° anno compiuto di età. Gli operatori sanitari dovrebbero proporre ai

genitori, come prima scelta, la somministrazione del vaccino esavalente, in quanto consente di ridurre al minimo il numero di sedute e il numero di somministrazioni e minimizzare i possibili effetti collaterali ⁵³.

Vaccinazione nei nati pretermine

L'OMS definisce pretermine il bambino nato prima della 37^a settimana di gestazione.

Nel programma di vaccinazione previsto dal PNPV, non viene fatta alcuna differenza tra parto prematuro e a termine, indicando che tutti i bambini dovrebbero essere vaccinati con l'esavalente dal 3° mese di età cronologica ⁷.

I dati disponibili in letteratura hanno confermato che tutte le vaccinazioni monovalenti e combinate forniscono una protezione sufficiente quando somministrati nei neonati pretermine, con la sola eccezione del vaccino monovalente dell'epatite B che, se somministrato alla nascita (in nato da madri HBsAg positive), dà una risposta immunitaria più bassa e deve essere ripetuta a un mese di vita per ottenere una protezione adeguata. Nei neonati pretermine al completamento del programma di vaccinazione esavalente a 9-12 mesi di età le concentrazioni di anti-HBs risultano poi sufficienti e protettive ⁵⁴.

Infanrix hexa[®] e Vaxelis[®], nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, riportano i dati clinici sul neonato prematuro, sebbene su un numero limitato di neonati. Inoltre, i risultati della sorveglianza epidemiologica della malattia invasiva da Hib in Toscana nel 2007-2017, periodo in cui è stato utilizzato *Infanrix hexa*[®] prima ed *Hexyon*[®] dopo in tutti i bambini, compresi i neonati prematuri, hanno dimostrato che entrambi i vaccini esavalenti sono sicuri ed efficaci, dal momento che nessun caso di malattia è stato registrato tra i bambini vaccinati nel periodo di studio (a eccezione di un bambino con un difetto congenito di anticorpi, incapace di produrre anticorpi a livelli protettivi) ⁵⁵. Dai risultati della sorveglianza epidemiologica della malattia invasiva da Hib in Toscana nel 2017-2019, periodo in cui è stato utilizzato *Vaxelis*[®] non emergono casi di malattia invasiva da Hib tra tutti i bambini vaccinati, compresi i neonati prematuri, dimostrando come anche questo preparato di più recente approvazione sia sicuro ed efficace.

Pertanto, tutti i vaccini esavalenti possono essere utilizzati nei neonati pretermine, con un programma vaccinale 2 + 1 sovrapponibile a quello seguito dai neonati

a termine, senza ritardare l'immunizzazione per eventuali problematiche correlate (es. rischio di apnea).

Interscambiabilità

Data l'esistenza in Italia di 3 diversi preparati di vaccini esavalenti combinati contenenti componenti leggermente diversi, gli operatori si chiedono spesso come continuare il ciclo se il precedente vaccino somministrato è sconosciuto o non è più disponibile al momento della dose successiva. In generale, è preferibile continuare il programma di vaccinazione con lo stesso prodotto con cui è stata avviata l'immunizzazione ⁵⁶. Sebbene sia possibile, se non esplicitamente controindicato nella scheda tecnica, utilizzare un vaccino esavalente diverso da quello utilizzato nella precedente dose del programma ^{5 36-38}.

Un esempio pratico lo fornisce l'esperienza Toscana. Da novembre 2017 è stato introdotto *Vaxelis*[®]. Da uno studio a campione su 204 bambini nati il 1-2-3 ottobre 2018, di cui abbiamo a disposizione i dati dei prodotti vaccinali di esavalente utilizzati per il ciclo primario, risulta che 100 bambini hanno effettuato un ciclo primario costituito da 2 dosi di *Hexyon* e 1 di *Vaxelis*[®] o 1 dose di *Hexyon*[®] e 2 di *Vaxelis*[®]. L'interscambiabilità dei preparati non ha fatto aumentare i casi di malattie invasive, evidenziandone l'efficacia e la sicurezza.

Conclusioni

In considerazione di quanto descritto in letteratura ⁵⁷, di quanto emerge dagli studi di registrazione dei vaccini esavalenti, unitamente alle recenti raccomandazioni del PNPV e "Calendario per la Vita" sul loro uso, si può concludere che:

- i vaccini combinati riducono il numero di somministrazioni e quindi la frequenza delle reazioni locali al sito di iniezione; riducono il numero di visite e accessi necessari per completare il programma di vaccinazione e fanno sì che il ciclo primario venga concluso entro l'età prevista secondo le raccomandazioni;
- studi clinici hanno dimostrato che i tre vaccini esavalenti hanno un'elevata immunogenicità e un buon profilo di sicurezza;
- i vaccini esavalenti possono essere co-somministrati nella stessa seduta con vaccini pneumococcici e an-

- ti-rotavirus, come previsto nel calendario PNPV, ma anche con altri vaccini come vaccini anti-meningococchi e anti-morbillo parotite rosolia e varicella;
- i vaccini esavalenti possono essere somministrati nei neonati pretermine con un programma 2 + 1, senza ritardare l'inizio del ciclo di immunizzazione;
 - due vaccini esavalenti hanno dati di persistenza anticorpale nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, dimostrati dal follow-up di studi clinici (fino a 9-11 anni per gli anticorpi anti-HBs) e dati di efficacia che emergono dai programmi di sorveglianza epidemiologica. Per il terzo vaccino, con l'autorizzazione più recente, gli stessi dati saranno disponibili tra qualche anno, anche se dati di efficacia e sicurezza paragonabili emergono già dal suo utilizzo in Toscana;
 - tutti gli esavalenti sono altamente efficaci nella prevenzione della pertosse, come dimostrato dai relativi programmi di sorveglianza; la vaccinazione della madre durante la gravidanza è l'intervento più efficace per la prevenzione della malattia nei primi mesi di vita;
 - è preferibile continuare il programma con lo stesso vaccino esavalente con cui è stato avviato il ciclo primario, tuttavia è possibile concludere il ciclo primario utilizzando un prodotto esavalente diverso da quello con cui si effettuano le prime dosi, come dimostra l'esperienza toscana;
 - la formulazione in siringa pre-riempita riduce il rischio di possibili errori nella ricostituzione, riducendo anche i tempi di preparazione e somministrazione. Questo apporta indubbi vantaggi sia per l'operatore che per la collettività.

Conflitto di interessi

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

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-disanit%C3%A0-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue).
- 2 Skibinski D, Baudner B, Singh M, et al. Combination vaccines. *J Global Infect Dis* 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* 2018;36:5485-94.
- 6 Rizzo C, Filia A, Rota MC (ISS Epicentro). Obbligo vaccinale: cos'è e perché è importante (www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinale.asp).
- 7 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019.
- 8 Diphtheria-Annual Epidemiological Report for 2016 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-diphtheria.pdf).
- 9 ISS Epicentro. Difterite in Italia (<https://www.epicentro.iss.it/difterite/difterite-italia-2017>).
- 10 Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxicigenic tox gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar mitis in the United Kingdom, 2003-2012. *Euro Surveill* 2014;19:20819.
- 11 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.
- 12 ECDC. Tetanus, annual epidemiological report for 2016 (https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-tetanus-rev.pdf).
- 13 Epicentro. "I vaccini? Funzionano!". Settimana europea e mondiale delle vaccinazioni 2017 (www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp).
- 14 Epicentro. Tetano. Aspetti epidemiologici. In Italia (www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/EpidItalia.asp).
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation 2015.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Berbers GAM, de Greeff SC, Mooi FR. Improving pertussis vaccination. *Hum Vaccin* 2009;5:497-503.
- 19 ECDC. Pertussis, annual epidemiological report for 2015 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-pertussis.pdf).
- 20 Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. Pertussis, current perspectives on epidemiology and prevention. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:108-17.
- 21 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Up-dated 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.
- 22 Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, et al. Pertussis prevention: rea-

- sons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. *Front Immunol* 2019;10:1344
- 23 Bull World Health Organ. Europe to be certified free of polio. *PMCID* 2002;80:688.
- 24 ECDC. Polio, annual epidemiological report ECDC 2016.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 Legge 27 maggio 1991, n. 165. Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite virale B. *GU* n.127 del 1-6-1991.
- 28 AUSL Modena. Epatite B. La malattia (www.ausl.mo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/8125).
- 29 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.
- 30 World Health Organization. Haemophilus influenzae type B. Disease burden (www.emro.who.int/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html).
- 31 Whittaker R, Economopoulou A, Dias J, et al. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 2007-2014. *Emerg Infect Dis* 2017;23:396-404.
- 32 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;35:6297-301.
- 33 SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. I vaccini e le vaccinazioni (www.igiensionline.it/docs/2017/09sif.pdf).
- 34 Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, et al. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:76-85.
- 35 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.
- 36 Infanrix Hexa®, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- 37 Hexyon®, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- 38 Vaxelis®, RCP. Disponibile su sito AIFA.
- 39 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.
- 40 Klein NP, Abu-Elyazeed R, Chevart B, et al. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:809-21.
- 41 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.
- 42 CDC Pink Book. Immunology and vaccine-preventable diseases (www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).
- 43 Vidor E, Soubeyrand B. Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1575-82.
- 44 CDC Pink Book. General recommendations on immunization (www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).
- 45 Immunization Action Coalition. Administering vaccines (www.immunize.org/asexperts/administering-vaccines.asp).
- 46 Plotkin S, Robinson J, Cunningham G, et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing - an overview. *Vaccine* 2017;35:4064-71.
- 47 WHO, HIS, EMP, QSS Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2013.
- 48 Zepp F, Schmitt H, Cleerhout 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.
- 49 Nunes Madhi S. Review of a new fully liquid, hexavalent vaccine: Hexaxim. *Expert Opin Biol Therapy* 2013;13:575-93.
- 50 AIFA. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2017 (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2017.pdf).
- 51 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.
- 52 Bakhache P, Virey B, Bienenfeld C. Knowledge and practices regarding infant vaccination: results of a survey of French physicians. *Eur J Pediatr* 2019;178:533-40.
- 53 Board Calendario per la Vita. Recupero vaccinali. Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017 sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola.
- 54 Esposito S, Serra D, Gualtieri L, et al. Vaccines and preterm neonates: why, when and with what. *Early Hum Dev* 2009;85:S43-5.
- 55 Azzari C, Ricci S, Lippi F, et al. Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2017;31(03):32-9.
- 56 Greenberg D, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr* 2003;42:93-9.
- 57 Orsi A, Azzari C, Bozzola E, et al. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. *J Prev Med Hyg* 2018;59:E107-19.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.