

# Immunoprofilassi attiva e passiva

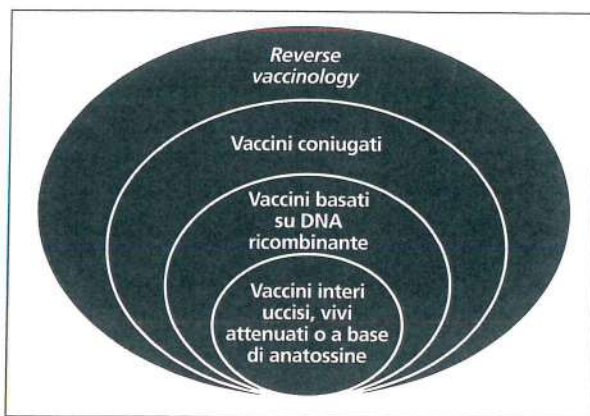
Roberto Luzzati

L'immunoprofilassi consiste in procedure specificamente rivolte a prevenire una determinata infezione in previsione del contagio o in caso di già avvenuta esposizione anche se solo potenziale. L'immunoprofilassi comprende l'*immunizzazione attiva*, realizzata attraverso la somministrazione di vaccini, e l'*immunizzazione passiva*, attuata mediante l'inoculazione di siero iperimmune o di immunoglobuline. L'immunizzazione attiva mediante vaccinazione non permette una protezione immediata verso l'agente infettivo in causa, ma richiede un periodo di latenza (da 7 giorni a 1 mese, a seconda del vaccino e delle dosi somministrate) per l'instaurarsi dell'immunità. L'immunizzazione passiva comporta una protezione immediata ma limitata nel tempo (3-4 settimane). Pertanto, la somministrazione di sieri o di immunoglobuline può essere impiegata dopo l'avvenuta o la potenziale esposizione all'agente infettivo.

## VACCINAZIONI

La vaccinazione è una delle modalità più efficaci per proteggere l'uomo dalle malattie infettive. Nel 1796 Edward Jenner dimostrava che l'inoculazione di pus proveniente dalle pustole del vaiolo bovino conferiva protezione verso il vaiolo umano. Questa scoperta ha fornito un eccezionale contributo innovativo all'immunologia, ponendo le basi per l'eradicazione definitiva del vaiolo ottenuta nel 1979 attraverso la campagna di vaccinazione globale. Il lavoro di Jenner fu proseguito da Louis Pasteur che ottenne l'attenuazione della patogenicità di alcuni virus realizzando nel 1885 il primo vaccino umano antirabbico. Queste scoperte hanno permesso di ottenere la *prima generazione di vaccini basati su microrganismi interi uccisi o vivi attenuati* (per esempio, il bacillo di Calmette-Guérin o BCG, il bacillo della pertosse, il virus vaiolo). In particolare, i vaccini costituiti da microrganismi uccisi o inattivati comportano alcuni svantaggi tra cui la necessità di somministrare una carica antigenica elevata, la

più lunga latenza per l'instaurarsi dell'azione protettiva e la minore durata della stessa. Nell'ambito di questa prima generazione di vaccini sono stati individuati *vaccini preparati con tossoidi* (anatossine o tossine inattivate), quali il vaccino antitetanico e quello antidifterico, caratterizzati da elevata efficacia protettiva ma durata limitata dell'immunità. Nella seconda metà del XX secolo, i progressi tecnologici e la disponibilità delle colture cellulari provenienti da animali superiori hanno permesso di realizzare *vaccini costituiti da virus vivi attenuati di seconda generazione* quali il vaccino antipoliomielite Sabin e i vaccini contro il morbillo, la rosolia, la parotite epidemica e, più recentemente, contro la varicella. Rispetto ai vaccini costituiti da microrganismi uccisi, questi vaccini presentano diversi vantaggi tra cui l'aumentata immunogenicità dovuta alla replicazione *in vivo*, la presenza di numerosi siti immunogeni e l'espressione *in vivo* di antigeni non prodotti nella replicazione microbica *in vitro*. Sebbene questi vaccini risultino d'indubbio valore avendo permesso di prevenire nell'ultimo secolo più di 700 milioni di casi di patologie da infezione e 150 milioni di morti, hanno peraltro evidenziato alcuni importanti limiti associati alle loro stesse modalità di sviluppo. Tra questi limiti, l'impossibilità di sviluppare vaccini nei confronti di microrganismi che non crescono in coltura (per esempio, papilloma virus, HCV) o dotati di ipervariabilità antigenica (per esempio, meningococco di sierogruppo B, HIV, HCV) o ancora patogeni intracellulari controllati prevalentemente da cellule T (per esempio, tubercolosi, malaria). Infine, l'approccio tradizionale allo sviluppo di un nuovo vaccino richiede tempi lunghi impedendo la risposta tempestiva talora richiesta di fronte a improvvise evenienze epidemiche quali, per esempio, la pandemia influenzale o l'epidemia da virus Ebola. Nel corso degli ultimi 30 anni, nuove tecnologie sono state applicate allo sviluppo dei vaccini (DNA ricombinante, coniugazione di polisaccaridi capsulari, *reverse vaccinology*, vaccini sintetici a RNA, nuovi adiuvanti), aprendo la strada allo sviluppo



**Figura 5.1** Evoluzione negli anni delle tecnologie vaccinali. Vaccini interi uccisi (per esempio, influenza); vivi attenuati (per esempio, polio Sabin, rabbia); tossoidi/anatossine (tetano, difterite); DNA ricombinante (per esempio, HBV, pertosse acellulare, HPV); coniugati (per esempio, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* gruppi ACWY, *H. influenzae* di tipo B); reverse vaccinology (per esempio, *N. meningitidis* gruppo B, *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*).

di vaccini di terza generazione, alcuni dei quali già da tempo a disposizione (vaccino anti-epatite B, vaccino anti-HPV, vaccini polisaccaridici coniugati, vaccino contro il meningococco di sierogruppo B). La Figura 5.1 illustra l'evoluzione negli anni delle tecnologie per lo sviluppo dei vaccini.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) promuove il programma EPI (*Expanded Program on Immunization*) che raccomanda la somministrazione delle seguenti vaccinazioni routinarie: BCG (per Paesi e individui selezionati), tetano-difterite-pertosse, poliomielite, morbillo-rosolia, pneumococco e *Haemophilus influenzae* di tipo b, Rotavirus, HBV e HPV (per le ragazze prepuberi di età compresa tra 9-13 anni).

Ciascun Paese programma poi sulla base della propria situazione epidemiologica e delle disponibilità uno specifico calendario vaccinale. In questo ambito, in Italia il Ministero della Salute periodicamente pubblica il *Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale*

**Tabella 5.1** Calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019

VACCINO	0-30 giorni	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	>64 anni	Soggetti a rischio aumentato
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpa		1 dose dTpa**** ogni 10 anni		(1)
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV	IPV				
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)
Hib		Hib		Hib			Hib								(3)
Pneumococco		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4)^
MPRV							MPRV			MPRV					(6)^
MPR							oppure MPR			oppure MPR					(5)*****
Varicella							+ V			+ V					(6)^
Meningococco C							Men C§				Men ACWY coniugato				(7)
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B		Men B								
HPV											HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)
Influenza														1 dose all'anno	(9)°°
Herpes Zoster														1 dose#	(10)
Rotavirus														Rotavirus°### (2-3 dosi a seconda del tipo di vaccino)	
Epatite A															(11)

(segue)

(seguito)

IPV: vaccino antipolio inattivato; Ep B: vaccino contro il virus dell'epatite B; Hib: vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b; DTPa: vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare; dTpa: vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti; dTpa-IPV: vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti; MPRV: vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella; MPR: vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia; V: vaccino contro la varicella; PCV: vaccino pneumococcico coniugato; PPSV: vaccino pneumococcico polisaccaridico; MenC: vaccino contro il meningococco C coniugato; MenB: vaccino contro il meningococco B; HPV: vaccino contro i papillomavirus; Influenza: vaccino contro l'influenza stagionale; Rotavirus: vaccino contro i rotavirus.

■ Co-somministrare nella stessa seduta ■ Somministrare in seduta separata ■ Vaccini per categorie a rischio

\* Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2° dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente. \*\* Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire uno schema di inserimento della vaccinazione anti-meningococcica B. La sequenza di vaccinazione raccomandata è la seguente (i giorni sono ovviamente indicativi e non cogenti): Esavalente + Pneumococco a inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita); Meningococco B dopo 15 giorni (76° giorno); Meningococco B dopo 1 mese (106° giorno); Esavalente + Pneumococco dopo 15 giorni, a inizio 5° mese di vita (121° giorno); Meningococco B dopo 1 mese, a inizio 6° mese di vita (151° giorno); Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti; Meningococco B al 13° mese; Meningococco C sempre dopo il compimento dell'anno di vita. \*\* La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda. \*\*\* La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5-6° anno di età. È possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa) a condizione che i genitori siano adeguatamente informati dell'importanza del richiamo all'adolescenza e che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale. \*\*\*\* I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni. \*\*\*\*\* In riferimento ai focolai epidemici degli scorsi anni, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia di età (catch-up) anche una ricerca attiva dei soggetti non vaccinati (mop-up). ^ Soggetti anamnesticamente negativi per varicella. Somministrazione di due dosi di vaccino a distanza di ≥1 mese l'una dall'altra. ^^ Bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita devono eseguire due dosi; qualora iniziassero nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola. L'offerta di una dose di PCV contenente un numero di valenze maggiore è fortemente raccomandata a bambini mai vaccinati o che abbiano in precedenza completato il ciclo di vaccinazione con PCV7. Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio sono raccomandate due dosi. § Dose singola. La vaccinazione contro il meningococco C viene eseguita per coorte al 13-15° mese di vita. Per la seconda coorte a 12-14 anni, si raccomanda che una dose di vaccino Men ACWY coniugato sia effettuata sia ai soggetti mai vaccinati in precedenza, sia ai bambini già immunizzati nell'infanzia con Men C o Men ACWY. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita. ° Somministrare due dosi a 0 e 6 mesi (vaccino bivalente tra 9 e 14 anni; vaccino quadrivalente tra 9 e 13 anni); tre dosi ai tempi 0, 1, 6 (bivalente) o 0, 2, 6 mesi (quadrivalente) nelle età successive. °° Vaccinare con il vaccino stagionale, i soggetti a rischio previsti dalla Circolare Ministeriale. # Somministrazione raccomandata a una coorte di soggetti di 65 anni di età. ## Raccomandato in offerta universale, co-somministrabile con tutti gli altri vaccini previsti per i primi mesi di vita. Vaccinazioni per soggetti ad aumentato rischio: (1) dTpa: numero di dosi a seconda che si tratti di ciclo di base o di booster; per le donne, al terzo trimestre di ogni gravidanza (idealmente 28a settimana); (2) Epatite B: 3 dosi, Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) 4 dosi: Post Esposizione (0, 2, 6 sett. + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente (0, 1, 2, 12); (3) Hib: per soggetti a rischio di tutte le età mai vaccinati in precedenza - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età; (4) PCV: fino ai 5 anni, poi PCV/PPSV; (5) MPR: 2 dosi ad almeno 4 settimane di distanza; a seconda dell'età e dello stato immunitario nei confronti della varicella, è anche possibile la cosomministrazione del vaccino trivalente MPR con quello monovalente contro la varicella o l'impiego del tetravalente MPRV; (6) Varicella: 2 dosi ad almeno 4 settimane di distanza; a seconda dell'età e dello stato immunitario nei confronti di morbillo, parotite e rosolia, è anche possibile la co-somministrazione del vaccino monovalente contro la varicella con quello trivalente MPR o l'impiego del tetravalente MPRV; (7) Ai soggetti ad aumentato rischio offrire meningococco ACYW e meningococco B - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età; (8) HPV: tutte le età come da scheda tecnica - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età; (9) Influenza: tutte le età come da scheda tecnica - numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età; (10) Herpes zoster: a partire dai 50 anni di età; (11) Epatite A: numero di dosi come da scheda tecnica.

(PNPV, ultima edizione 2017-2019), documento tecnico di supporto operativo all'accordo tra Stato e Regioni in tema di diritto alla prevenzione di malattie per le quali esistono vaccini efficaci e sicuri, diritto che deve essere garantito a tutti i cittadini del Paese indipendentemente dalla Regione di residenza come sancito dall'art. 32 della Costituzione. La Tabella 5.1 riporta il calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente a tutta la popolazione secondo il PNPV 2017-2019. La Tabella 5.2 riporta le vaccinazioni per alcuni gruppi specifici di popolazione. Oltre a tutti i nuovi nati, la vaccinazione antiepatite B viene offerta ai soggetti con le condizioni elencate nella Tabella 5.3. È opportuno sottolineare che, anche in Italia, sono attivi gruppi di cittadini 'anti-vaccinisti', talora molto ben organizzati, che rifiutano le vaccinazioni per ragioni ideologiche non supportate dall'evidenza scientifica. Tale situazione deve essere contrastata con forza perché costituisce il *pabulum* ideale per l'aumentata incidenza di patologie talora gravi come il morbillo o la possibile riaccensione di

focolai epidemici di poliomielite, mettendo a serio pericolo la popolazione generale.

## Modalità generali di somministrazione dei vaccini, controindicazioni ed effetti collaterali

La presenza di gravi malattie febbrili costituisce una controindicazione alla somministrazione dei vaccini che invece non deve essere differita in caso di malattie febbrili di modesta entità. Lo stato di gravidanza è una controindicazione alla somministrazione di vaccini vivi attenuati per prevenire potenziali effetti teratogeni; la controindicazione è assoluta per la rosolia mentre può non sussistere quando si verifichi l'immediata necessità di protezione contro poliomielite e febbre gialla. Riguardo alle modalità di somministrazione, è possibile somministrare contemporaneamente, in sedi di inoculo differenti, sia vaccini vivi attenuati sia inattivati. Al contrario, vaccini inattivati più frequentemente gravati da

**Tabella 5.2** Vaccinazioni indicate per gruppi specifici di popolazione

VACCINO	Soggetti ad alto rischio (patologie d'organo croniche, neoplasie, immunosoppressione)	Soggetti con infezione da HIV	Operatori sanitari, laboratoristi presso laboratori di microbiologia o ricerca	Veterinari, allevatori, addetti alla zootecnia, altri lavoratori	Viaggiatori internazionali
HBV	Indicata <sup>1</sup>	Indicata	Indicata		Indicata
HAV		Indicata <sup>2</sup>		Indicata*	Indicata <sup>3</sup>
Rotavirus		Indicata (6-12 settimane di vita)			
MPR	Indicata <sup>4</sup>	Indicata tranne per CD4 <200/μL	Indicata <sup>4</sup>	Indicata**	Indicata <sup>4</sup>
Hib	Indicata <sup>5</sup>	Indicata			
PCV	Indicata <sup>5</sup>	Indicata			
Men C	Indicata <sup>5</sup>	Indicata			Indicata <sup>6</sup>
Influenza	Indicata	Indicata	Indicata	Indicata	Indicata
Varicella	Indicata <sup>7</sup>	Indicata tranne per CD4 <200/μL <sup>7</sup>	Indicata <sup>7</sup>	Indicata***	
BCG		Controindicata	Indicata <sup>8</sup>		
Febbre gialla					Indicata <sup>9</sup>
Colera					Indicata <sup>10</sup>
Febbre tifoide			Indicata <sup>11</sup>		Indicata <sup>3</sup>
Encefalite da zecche				Indicata§	Indicata <sup>12</sup>
Rabbia			Indicata <sup>11</sup>	Indicata <sup>13</sup>	Indicata <sup>10</sup>
DTPa	Indicata	Indicata	Indicata***	Indicata***	Indicata

BCG: vaccino con bacillo tubercolare di Calmette-Guérin; HAV: vaccino anti-epatite A; HBV: vaccino anti-epatite B; Hib: vaccino anti-*Haemophilus influenzae* di tipo b; Men C: vaccino antimeningococco C coniugato; MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia; PCV: vaccino antipneumococco coniugato. <sup>1</sup>Si veda la Tabella 5.3 (vaccinazione contro epatite B). <sup>2</sup>Se epatopatici cronici, tossicodipendenti, omosessuali maschi, conviventi in istituzioni militari o civili, addetti alla manipolazione/vendita di alimenti, consumatori di molluschi e pesci crudi. <sup>3</sup>In aree con fornitura idrica igienicamente precaria. <sup>4</sup>Anche per una sola delle malattie (morbillo, parotite, rosolia), se soggetto non immune. <sup>5</sup>Si vedano i dettagli nel testo. <sup>6</sup>In aree endemiche per meningococco, consigliato il vaccino coniugato tetravalente (A, C, Y e W). <sup>7</sup>Nelle donne in età fertile, a seguito della vaccinazione, è opportuno programmare una eventuale gravidanza dopo almeno 3 mesi. <sup>8</sup>In soggetti cutinegativi, in presenza di alto rischio di MDR o controindicazioni a chemioprolifassi. <sup>9</sup>In aree endemiche o epidemiche (in soggetti HIV+ controindicato se CD4 <200/μL <sup>10</sup>In aree endemiche o epidemiche. <sup>11</sup>Per laboratoristi in contatto frequente con le specie microbiche in oggetto. <sup>12</sup>In aree endemiche per soggiorni prolungati (>3-4 settimane) in zone rurali. <sup>13</sup>Raccomandata per soggetti ripetutamente e particolarmente esposti al virus della rabbia per motivi di lavoro. \* Lavoratori a contatto con primati infetti da HAV. \*\* Lavoratori operanti in asili nido, scuole d'infanzia e scuole primarie e secondarie. \*\*\* Lavoratori operanti in reparti neonatali, asili nido, scuole d'infanzia, scuole primarie e secondarie. § Lavoratori operanti in aree endemiche (es. contadini, boscaioli, militari, guardie forestali, cacciatori, ecc).

effetti collaterali (per esempio, i vaccini del colera e della peste) andrebbero somministrati in tempi differenti. I vaccini possono provocare effetti collaterali, nella maggior parte dei casi di lieve entità, quali arrossamento, tumefazione e indolenzimento in sede di inoculazione e/o febbre/febbre transitoria. Reazioni avverse gravi sono rare e comprendono sindrome di Guillain-Barré (<1 caso/100.000 dopo vaccinazione antinfluenzale con ceppi virali suini), narcolessia (1 caso/~16.000 dopo vaccinazione antinfluenzale con vaccino AS03-adiuvato), rash e reazioni allergiche gravi (1 caso/~100.000 dopo vaccinazione anti-influenza, MMR e febbre gialla), convulsioni ed encefalopatia acuta (6-9 casi/100.000 dopo

vaccinazione antipertossica con vaccino intero) e poliomielite paralitica (1 caso/2-3 milioni dopo vaccinazione con vaccino vivo attenuato). Infine, riguardo al vaccino contro rotavirus, il rischio di invaginazione intestinale entro 7 giorni dalla somministrazione del vaccino, seppur molto raro, va sempre segnalato ai genitori.

## Vaccinazioni specifiche

### VACCINI POLISACCARIDICI CONIUGATI

Uno dei maggiori problemi immunologici nello sviluppo di vaccini a base di polisaccaridi batterici è la

**Tabella 5.3** Vaccinazione contro l'epatite B

Oltre alla vaccinazione di tutti i nuovi nati prevista nel calendario nazionale vaccinale, per la quale non vi sono dosi di richiamo, viene raccomandata l'offerta gratuita della vaccinazione ai seguenti soggetti mai vaccinati (se non immuni).

- Conviventi e contatti, senza limiti di età, di persone HBsAg positive
- Pazienti politrasfusi, emofilici, talassemici, candidati a trasfusioni multiple di sangue
- Emodializzati e uremici cronici per i quali si prevede l'entrata in dialisi
- Vittime di punture accidentali con aghi potenzialmente infetti
- Soggetti affetti da lesioni croniche eczematose o psoriasiche della cute delle mani
- Detenuti negli istituti di prevenzione e pena
- Soggetti con infezione da HIV
- Pazienti con epatopatie croniche, in particolare epatite cronica HCV correlata
- Persone che si rechino per motivi di lavoro in aree geografiche ad alta endemia di HBV
- Soggetti dediti alla prostituzione, tossicodipendenti, omosessuali maschi
- Personale sanitario di nuova assunzione nel Servizio Sanitario Nazionale e personale del Servizio Sanitario Nazionale già impegnato in attività a maggior rischio di contagio (reparti ospedalieri a rischio, laboratori di analisi, centri trasfusionali, studi dentistici, assistenza sanitaria nelle carceri)
- Soggetti che svolgono attività di lavoro, studio e volontariato nel settore della sanità
- Addetti al soccorso e al trasporto di infortunati e infermi
- Personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti
- Donatori di sangue appartenenti a gruppi sanguigni rari
- Personale e ospiti di istituti per portatori di handicap fisici e mentali
- Personale addetto alla lavorazione degli emoderivati
- Personale religioso che svolge attività nell'ambito dell'assistenza sanitaria
- Personale della Polizia di Stato, Arma dei Carabinieri, Guardia di Finanza, Corpo degli Agenti di custodia, Comandi Provinciali dei Vigili del Fuoco, Comandi Municipali dei Vigili Urbani
- Addetti alla raccolta, al trasporto e allo smaltimento di rifiuti

(Da: Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019)

loro intrinseca ridotta immunogenicità, in particolare nei bambini di età inferiore a 2 anni che sono uno dei *target* principali di tale vaccinazione. Vaccini composti da polisaccaridi batterici sono stati introdotti fin dagli anni Settanta per prevenire le infezioni da *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* di tipo b. Questi vaccini sono risultati scarsamente immunogeni nella prima infanzia e non hanno determinato la cosiddetta *herd immunity*, l'immunità di "gregge" capace di proteggere indirettamente non solo i soggetti vaccinati ma l'intera popolazione. Coniugando i polisaccaridi capsulari con proteine specifiche quali il tossoide tetanico o difterico, è stato possibile trasformare gli antigeni polisaccaridici T-indipendenti in T-dipendenti, in grado, quindi, di determinare una risposta immune più efficace e duratura caratterizzata dalla produzione di anticorpi di classe IgG a elevata affinità e suscettibile di richiamo con successive immunizzazioni. Oggi sono disponibili vaccini coniugati per *H. influenzae* di tipo b (Hib), *S. pneumoniae* e i sierogruppi A, C, W, e Y di *N. meningitidis*. Questi vaccini sono fortemente immunogeni e hanno condotto a una drastica riduzione delle rispettive patologie infettive in quei Paesi dove sono stati introdotti nel calendario vaccinale.

In Italia sono disponibili quattro diversi tipi di **vaccino coniugato anti-Hib** che, seppure struttural-

mente diversi, richiedono tutti 2-3 somministrazioni successive per garantire protezione sicura e duratura con memoria immunologica attivabile in caso di nuove infezioni naturali. La vaccinazione anti-Hib viene offerta, quindi, attivamente e in forma gratuita a tutti i nuovi nati secondo il calendario vaccinale che prevede la prima dose al 3° mese, la seconda al 5-6° mese e la terza dose all'11-13° mese di vita. È disponibile in formulazione singola o variamente combinata con altri vaccini. Questa vaccinazione viene consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre forme invasive da Hib per la presenza delle seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- asplenia anatomica o funzionale (compresa quella da emoglobinopatie);
- soggetti trapiantati di midollo;
- soggetti in attesa di trapianto di organo solido;
- immunodeficienze congenite o acquisite (per esempio, deficit di IgG<sub>2</sub>, deficit di complemento e properdina, immunocompromissione da chemioterapia, infezione da HIV).

Analogamente, per il **vaccino coniugato antipneumococco** la coniugazione degli antigeni polisaccaridici capsulari con specifiche proteine di trasporto ha permesso di trasformare questi antigeni da T-indipendenti

a T-dipendenti, permettendo risposte immuni più efficaci e durature anche nei bambini al di sotto dei 2 anni di età. Il vaccino coniugato attualmente disponibile in Italia è costituito dai 13 sierotipi (PCV13) ritenuti più importanti nel determinare patologie invasive da pneumococco, incluse la sepsi e la meningite, nonché la polmonite e l'otite media. PCV13 ha dimostrato un'efficace azione protettiva (>80%) nei riguardi delle forme invasive più gravi, in particolare batteriemie e meningiti, mentre nei confronti delle polmoniti o delle otiti medie nei bambini con infezioni ricorrenti l'efficacia protettiva si attesta intorno al 20% e al 25%, rispettivamente. Negli Stati Uniti, la vaccinazione antipneumococco con vaccino coniugato in età pediatrica ha dimostrato un significativo effetto "gregge" con drastica riduzione della patologia pneumococcica grave anche negli adulti e negli anziani non vaccinati e la concomitante riduzione delle forme cliniche dovute a ceppi di pneumococco antibiotico-resistenti. In Italia, il vaccino PCV13 è indicato nei nuovi nati secondo un calendario vaccinale che prevede la prima dose al 3° mese, la seconda al 5-6° mese e la terza dose all'11-13° mese di vita. La vaccinazione con PCV13 comporta due somministrazioni nei bambini che inizino la vaccinazione nel corso del secondo anno di vita; qualora tale vaccinazione venga effettuata nel corso del terzo anno è sufficiente una dose singola. Nella coorte dei nuovi 65enni, una singola dose di PCV13 deve essere seguita dalla somministrazione di una singola dose di vaccino antipneumococcico polisaccaridico (PPSV) che estende lo spettro protettivo contenendo 23 sierotipi pneumococcici. La vaccinazione antipneumococco è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza delle seguenti patologie o condizioni predisponenti:

- cardiopatie e pneumopatie croniche;
- cirrosi epatica ed epatopatie croniche evolutive;
- alcolismo;
- diabete mellito, in particolare se di difficile compenso;
- fistole liquorali; portatori d'impianto cocleare;
- anemia a cellule falciformi e talassemia;
- immunodeficienze congenite e acquisite;
- asplenia anatomica e funzionale;
- neoplasie diffuse, leucemia, linfomi, mieloma multiplo;
- trapianto d'organo e di midollo;
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa;
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica;
- infezione da HIV.

La **vaccinazione antimeningococco**, per anni condotta esclusivamente con vaccini costituiti dal poli-

saccaride capsulare dei sierotipi A, C, Y e W, viene sconsigliata con questa formulazione al di sotto dei 5 anni di vita per la ridotta immunogenicità e la mancata induzione di una risposta immunitaria specifica. Può essere ancora indicata per i bambini più grandi e per coloro che debbano soggiornare o viaggiare in aree iperendemiche e per i soggetti a rischio di sviluppare malattia meningococcica. Oggi sono disponibili **vaccini antimeningococco coniugati** risultati efficaci nel prevenire le infezioni indotte dai sierotipi A, C, W e Y di *N. meningitidis*. Il vaccino antimeningococco di gruppo C viene raccomandato e offerto gratuitamente al 13-15° mese di vita con un richiamo tra gli 11 e i 18 anni. Il vaccino coniugato tetravalente (A, C, Y e W), di costo più elevato, risulta indicato per i viaggiatori internazionali e per gli adolescenti che prevedano soggiorni all'estero. Sono stati condotti molti tentativi per realizzare un vaccino coniugato verso il gruppo B basato sul polisaccaride capsulare senza ottenere una protezione efficace. La spiegazione è duplice, essendo legata da un lato all'analogia dell'acido polisialico presente nelle glicoproteine umane e nella capsula del batterio, dall'altro all'estrema variabilità delle proteine di superficie saggiate quali antigeni vaccinali. La nuova tecnica della *reverse vaccinology*, che viene descritta successivamente, ha permesso di disporre di un vaccino contro il meningococco di gruppo B che, essendo un sierotipo piuttosto diffuso nel mondo occidentale, è stato già adottato in alcune Regioni italiane per la vaccinazione dei nuovi nati a partire dal 2015. Il PNPV 2017-2019 prevede la somministrazione del vaccino contro il meningococco di gruppo B al 3°, 4°, 6° e 13° mese. La vaccinazione contro il meningococco C viene proposta al 13-15° mese di vita mentre si raccomanda il vaccino ACWY ai ragazzi di 12-14 anni sia mai vaccinati in precedenza sia già vaccinati contro il meningococco C. Nei soggetti a rischio la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive, di cui l'ultima, comunque, dopo il compimento dell'anno di vita. La vaccinazione antimeningococco comprendente sia il meningococco di gruppo B sia quelli di gruppo A,C,W,Y, oltre ai soggetti in età evolutiva, viene proposta a coloro che risultano a rischio per l'infezione meningococcica invasiva perché affetti dalle seguenti patologie o per la presenza di particolari condizioni di vita:

- talassemia e anemia a cellule falciformi;
- asplenia funzionale e anatomica;
- condizioni associate a immunocompromissione (trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi);
- diabete mellito di tipo 1;
- insufficienza renale con *clearance* della creatinina <30 mL/minuto;

- infezione da HIV;
- immunodeficienze congenite;
- malattie epatiche croniche gravi;
- perdita di liquido cerebrospinale;
- difetti congeniti del complemento (C5-C9) e della properdina;
- difetti dei *toll-like receptors* di tipo 4.

## VACCINI BASATI SULLA TECNICA REVERSE VACCINOLOGY (RV)

Le tecniche di sequenziamento del genoma permettono di definire l'intero repertorio antigenico dei microrganismi e di identificare bersagli antigenici protettivi da saggiare quali potenziali vaccini. Questa tecnologia innovativa, denominata *reverse vaccinology* (RV), è sorta per superare le difficoltà rilevate nel disporre di un vaccino efficace contro il meningococco di gruppo B. Il principio alla base dell'approccio RV è che i bersagli vaccinali più utili fossero le proteine esposte alla superficie del microrganismo oppure secrete nell'ambiente extracellulare. Di oltre 600 di queste proteine, 350 furono clonate in *Escherichia coli* e quindi impiegate per immunizzare contro *N. meningitidis* di tipo B in un modello murino. I sieri degli animali immunizzati sono stati quindi sottoposti ad analisi con un test di batteriocidia noto per risultare correlato con la protezione immunitaria. Il processo ha condotto all'identificazione di 3 antigeni comuni a multipli ceppi di meningococco di gruppo B, che, combinati con un componente della membrana esterna del batterio, ha permesso di ottenere nel 2006 il primo vaccino universale contro il meningococco di gruppo B. Questo è il primo vaccino basato sulla tecnica RV che ha ricevuto parere favorevole ed è stato recentemente approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*). La strategia RV basata sulla conoscenza del genoma microbico può fornire soluzioni innovative per disporre di vaccini difficili da ottenere con le tecniche tradizionali. In questo senso, l'approccio RV è stato applicato per una varietà di importanti agenti microbici patogeni tra cui *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *S. agalactiae*, *Escherichia coli*, *Leishmania major*. I vaccini contro questi ultimi agenti patogeni non sono a tutt'oggi all'orizzonte. Parimenti irrisolta risulta l'individuazione di vaccini efficaci contro HIV, tubercolosi, malaria ed epatite C, cause principali di morbilità e mortalità di origine infettiva nel mondo. Al contrario, la ricerca di vaccini contro altre importanti patologie infettive quali Ebola, Dengue e infezione da RSV appare prossima al traguardo. Per quanto attiene la capacità di sviluppare e mantenere immunità protettiva post-vac-

cinale in condizioni di immunosenescenza o di immunocompromissione, le nuove conoscenze di immunogenetica e immunogenomica sono potenzialmente in grado di supportare lo sviluppo di vaccini dedicati alla popolazione anziana, immunocompromessa o non ancora immunocompetente.

## VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE

L'influenza stagionale rappresenta tutt'oggi una sfida allo stato di salute provocando nel mondo circa 500.000 decessi/anno, soprattutto a carico delle popolazioni più fragili quali bambini, anziani e pazienti con patologie croniche. Sono disponibili vaccini a virus interi inattivati, vaccini subvirionici (*split* o subunità), vaccini a virus vivi attenuati. Il vaccino più ampiamente utilizzato è il vaccino trivalente inattivato, costituito dai 3 ceppi stagionali circolanti, 2 di influenza tipo A e 1 di tipo B. Tuttavia in considerazione del fatto che negli ultimi quattro anni si è verificato un *mis-match* tra il ceppo circolante predominante di tipo B e quello contenuto nel vaccino trivalente, il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC) ha raccomandato ai Paesi membri l'impiego di un vaccino quadrivalente (che contiene due virus di tipo A - H1N1 e H3N2 - e due virus di tipo B - lineaggio B/Victoria e lineaggio B/Yamagata). Il vaccino antinfluenzale è generalmente ben tollerato provocando talora modesto rialzo termico o dolore/tumefazione in sede d'inoculazione, raramente manifestazioni allergiche a tipo orticaria; l'efficacia è pari al 60% ma di breve durata essendo richiesta la somministrazione annuale in funzione dei ceppi virali circolanti. In Italia, secondo il PNPV 2017-2019, la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata per le categorie di soggetti elencate di seguito.

- Soggetti di età >65 anni.
- Bambini di età >6 mesi, ragazzi e adulti affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza:
  - malattie croniche a carico dell'apparato respiratorio incluse l'asma grave, la displasia broncopulmonare, la fibrosi cistica e la broncopneumopatia cronica ostruttiva;
  - malattie dell'apparato cardiocircolatorio, comprese le cardiopatie congenite e acquisite;
  - insufficienza renale cronica;
  - malattie degli organi emopoietici ed emoglobinopatie;
  - tumori;
  - malattie congenite o acquisite che comportino carenza produzione di anticorpi, immunosoppressione indotta da farmaci o da HIV;
  - malattie infiammatorie croniche e sindromi da malassorbimento intestinali;

- patologie per le quali sono programmati importanti interventi chirurgici;
- patologie associate ad aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie (per esempio, malattie neuromuscolari);
- epatopatie croniche.
- Bambini e adolescenti in trattamento a lungo termine con acido acetilsalicilico a rischio di sindrome di Reye in caso d'infezione influenzale.
- Donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo/terzo trimestre di gravidanza.
- Individui di qualunque età ricoverati presso strutture per lungodegenti.
- Medici e personale di assistenza.
- Familiari e contatti di soggetti ad alto rischio.
- Soggetti addetti a servizi pubblici di primario interesse collettivo e categorie di lavoratori (Forze di Polizia, Vigili del Fuoco, altre categorie socialmente utili secondo le Regioni/Pubbliche Amministrazioni, lavoratori particolarmente esposti per l'attività svolta).
- Personale che, per motivi di lavoro, è a contatto con animali che potrebbero costituire fonte d'infezione di virus influenzali non umani (allevatori, addetti al trasporto di animali vivi, macellatori e vaccinatori, veterinari pubblici e privati).

### **VACCINAZIONI 'NUOVE' PROPOSTE NEL PIANO NAZIONALE DI PREVENZIONE VACCINALE 2017-2019**

Tra le nuove vaccinazioni proposte nel PNPV 2017-2019, viene raccomandata la vaccinazione contro l'Herpes zoster, vaccinazione indicata per il soggetto anziano (a partire dai 50 anni) e in grado di ridurre di circa il 50% i casi clinici di zoster e di circa il 65% i casi di nevralgia post-erpetica, complicanza relativamente frequente e debilitante della malattia. Questo vaccino è inoltre indicato in pazienti con patologie quali diabete mellito, patologie cardiovascolari, BPCO e soggetti candidati a terapie immunosoppressive. La vaccinazione contro i Rotavirus, raccomandata a tutti i bambini a partire dalla 6° settimana di vita, consiste di 2 o 3 dosi (in funzione del vaccino utilizzato) ed è somministrabile con le altre vaccinazioni previste per l'età. Il ciclo vaccinale dovrebbe in ogni caso essere completato non oltre gli 8 mesi di vita. Infine il vaccino contro l'epatite A viene indicato per i soggetti ad aumentato rischio tra cui pazienti con epatite cronica, pazienti con coagulopatie tali da richiedere terapia a lungo termine con derivati di natura ematica, tossicodipendenti, omosessuali maschi e soggetti a rischio per soggiorni in aree particolarmente endemiche.

## **IMMUNOGLOBULINE**

L'immunoprofilassi passiva consiste nella somministrazione di immunoglobuline umane non specifiche (standard o normali), ottenute da sieri purificati di soggetti normali, oppure di immunoglobuline umane specifiche, preparate da sieri di soggetti immunizzati o convalescenti. È stato abbandonato l'impiego di antisieri animali con l'eccezione della terapia del botulismo.

Le indicazioni all'impiego delle immunoglobuline specifiche sono le seguenti:

- immunodeficienze congenite con carenza produzione di anticorpi (per esempio, ipogammaglobulinemia) e l'ipogammaglobulinemia transitoria del lattante;
- nati da madre HIV-sieropositiva (solamente se sintomatico e con ipogammaglobulinemia);
- terapia sintomatica della piastrinopenia HIV-correlata;
- trattamento della sindrome di Guillain-Barré e della malattia di Kawasaki;
- profilassi postesposizione per epatite A;
- prevenzione o attenuazione del morbillo in persone suscettibili ad alto rischio.

La somministrazione di immunoglobuline specifiche è indicata nelle seguenti condizioni:

- neonati da madre HBsAg positiva e soggetti dopo esposizione accidentale o professionale a sorgente HBsAg positiva;
- profilassi antitetanica in caso di ferite tetanigene;
- profilassi antirabbica;
- profilassi dell'infezione da virus varicella-zoster in pazienti immunocompromessi, neonati e donne in stato di gravidanza;
- profilassi antirosolia nella donna in stato di gravidanza.

L'immunoprofilassi attiva e quella passiva possono essere somministrate contemporaneamente se si tratta di vaccini inattivati, di sintesi (DNA ricombinante) o a base di tossoidi (per esempio, nella profilassi dell'infezione da HBV, antitetanica o antirabbica). Se si utilizzano vaccini vivi attenuati, l'immunizzazione attiva deve essere posticipata di 3 mesi rispetto a quella passiva; in alternativa, le immunoglobuline dovrebbero essere somministrate almeno 2 settimane dopo la vaccinazione. La somministrazione di immunoglobuline andrebbe eseguita il più precocemente possibile dopo il contagio e comunque prima dell'insorgenza delle manifestazioni cliniche della malattia.



## Lecture consigliate

---

- Chong PP et al. *A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients*. Clin Ther 2017; 39: 1581-1598.
- Cordonnier C et al. *Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL7)*. Lancet Infect Dis 2019; 19: e200-212.
- Danziger-Isakov L et al. *Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice*. Clin Transplant 2019; 33: e13563.
- Demicheli V et al. *Vaccines for preventing influenza in the elderly*. Cochrane Database Syst Rev 2018; Feb1;2: CD004876.
- Di Pietro A et al. *Today's vaccination policies in Italy: the National Plan for vaccine prevention 2017-2019 and the law 11/2017 on the mandatory vaccinations*. Ann Ig 2019; 31 (Suppl 1): 54-64.
- Finco O et al. *Designing vaccines for the twenty-first century society*. Front Immunol 2014; 5: 12.
- Fine P et al. *"Herd immunity": a rough guide*. Clin Infect Dis 2011; 52: 911-916.
- Ministero della Salute. *Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019*.
- OMS. *WHO Recommendations for Routine Immunization: A User's Guide to the Summary Tables*. [https://www.who.int/immunization/policy/WHO\\_EPI\\_Sum\\_tables\\_Def\\_200713.pdf](https://www.who.int/immunization/policy/WHO_EPI_Sum_tables_Def_200713.pdf).
- Poland GA et al. *Vaccinology in the third millennium: scientific and social challenges*. Curr Opin Virol 2016; 17: 116-126.
- Rappuoli R et al. *Vaccines, new opportunities for a new society*. Proc Natl Acad Sci USA 2014; 26: 12288-12293.
- Wong SS et al. *Traditional and new influenza vaccines*. Clin Microb Rev 2013; 26: 476-492.