

Ministero della Sanità

Circolare n. 5 del 7 aprile 1999

Il nuovo calendario delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate per l'età evolutiva

Gli obiettivi adottati dall'Ufficio Regionale Europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la realizzazione dell'Obiettivo 5 (lotta alle malattie infettive) del Piano "Salute per tutti nel 2000" e del Programma Esteso di Immunizzazione (EPI) sono stati sostanzialmente recepiti dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1998-2000.

Il PSN 1998-2000 "Un patto di solidarietà per la salute", approvato con DPR 23 luglio 1998 (G.U. Suppl. Ord. al n. 228 del 10 dicembre 1998) individua, tra le aree prioritarie di intervento dell'Obiettivo II "Contrastare le principali patologie", la prevenzione mediante vaccini delle malattie infettive per cui i programmi di vaccinazioni di massa mostrano un rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio favorevole.

In particolare, nel PSN 1998-2000, sono stati definiti i seguenti obiettivi specifici:

- raggiungimento nella popolazione di età inferiore a 24 mesi, anche immigrata, di coperture vaccinali pari o superiori al 95% per le vaccinazioni contro difterite, tetano, poliomielite, epatite B, morbillo, parotite, rosolia, pertosse, *Haemophilus influenzae b*;
- eradicazione del virus della poliomielite;
- raggiungimento nella popolazione di età superiore a 64 anni, di copertura vaccinale contro l'influenza pari o superiore al 75%.

Al fine di raggiungere e mantenere le coperture vaccinali adeguate al controllo e all'eliminazione delle malattie bersaglio, così come indicato dal PSN, è auspicabile il tempestivo e costante coinvolgimento delle Autorità sanitarie centrali e periferiche, degli operatori sanitari e dei cittadini, e l'adozione di idonee misure e strumenti operativi.

Un nuovo calendario vaccinale, adeguato fra l'altro ad alcune mutate situazioni epidemiologiche, può contribuire a perseguire gli obiettivi proposti, facilitando inoltre l'accesso alle vaccinazioni e di conseguenza una maggiore accettazione da parte degli interessati.

Ove avvalorato dalle conoscenze scientifiche sull'argomento, nella definizione del nuovo calendario sono state tenuti in considerazione, infatti, anche fattori pratici quali la disponibilità di nuovi vaccini combinati e la necessità di snellire le procedure favorendo l'operatività dei servizi.

In quest'ottica, è stata prevista l'utilizzazione, per l'attuazione del programma nazionale di vaccinazioni per l'età evolutiva, dei vaccini commercializzati in Italia anche secondo schemi posologici diversi da quelli riportati nei relativi foglietti illustrativi, purché rispondenti ai protocolli di cui al Decreto.

Per consentire il suo rapido aggiornamento in relazione ad eventuali nuove esigenze epidemiologiche, il nuovo calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva, elaborato nel corso dei lavori della Commissione di esperti in tema di vaccinazioni istituita con D.M. 20 ottobre 1997, viene adottato tramite un decreto ministeriale, i cui articoli sono di seguito illustrati.

Il calendario di vaccinazione - Articolo 1

Nell'articolo 1 del D.M. 7 aprile 1999 viene presentato, in forma schematica, il nuovo calendario delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate per l'età evolutiva. Nello schema vengono indicate le età più appropriate per l'inizio ed il completamento del ciclo vaccinale di base nei nuovi nati, e per la somministrazione di eventuali dosi di richiamo delle vaccinazioni incluse nel programma nazionale di immunizzazione.

Vengono anche illustrati gli intervalli temporali accettabili per la somministrazione, anche simultanea, dei vaccini, in modo da assicurare la necessaria flessibilità e semplicità nelle operazioni vaccinali.

La vaccinazione antidifterica-tetanica-pertossica - Articolo 2

L'articolo 2 definisce nel dettaglio il calendario per l'esecuzione nei nuovi nati della vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse (DTP).

L'impiego di vaccini contenenti in combinazione, oltre che l'anatossina tetanica e quella difterica, anche la componente pertossica (nella forma cellulare o in quella acellulare), o altri antigeni, consente di raggiungere più facilmente l'obiettivo della copertura vaccinale $\geq 95\%$ nei bambini di età inferiore a 24 mesi nei confronti delle malattie bersaglio indicate nel PSN 1998-2000.

Il ciclo primario della vaccinazione DTP, con qualsiasi tipo di vaccino combinato, va iniziato nel corso del terzo mese di vita, a partire dal compimento della ottava settimana ed andrebbe completato entro e, possibilmente, non oltre il dodicesimo mese di vita al fine di garantire la protezione immunitaria nei confronti della pertosse nella fascia di età maggiormente esposta alle complicazioni di questa malattia.

Per il mantenimento nel tempo di una valida risposta immunitaria nei confronti delle tre malattie bersaglio, è raccomandata la somministrazione di una dose di rinforzo di DTP in età pre-scolare, a distanza di circa 5 anni dal completamento del ciclo di base.

Per quanto riguarda la pertosse, la somministrazione della dose di rinforzo a 5-6 anni contribuisce non solo a prevenire lo spostamento, verso età maggiori, della fascia di età di massima incidenza della malattia, ma anche a prevenire l'instaurarsi dello stato di portatore in soggetti che, più facilmente, potrebbero trasmettere l'infezione a bambini più piccoli o rappresentare il punto di partenza di epidemie in ambiente scolastico.

Secondo le raccomandazioni ed i target operativi fissati dell'OMS per la Regione Europea, una dose di richiamo di vaccino antidifterico-tetanico per adulti (**Td**) andrebbe somministrata al termine del ciclo scolastico, all'età di 14-15 anni.

Come alternativa accettabile, nei bambini che non hanno ricevuto la dose di rinforzo di DT o di DTP in età pre-scolare, Td può essere somministrato all'età di 11-12 anni, se sono trascorsi almeno 5 anni dall'ultima dose del ciclo primario di DTP, in concomitanza con l'avvio del ciclo di vaccinazione antiepatite virale B, o della vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia, negli adolescenti non vaccinati. I successivi richiami di Td sono raccomandati con cadenza decennale (Cfr. Circolare n° 16 del 1996)

Vaccinazione antipoliomielitica - Articolo 3

L'Italia è libera da poliomielite da virus selvaggio fino dalla metà degli anni 80 (ultimo caso indigeno nel 1983, ultimo caso importato nel 1988).

La situazione epidemiologica nazionale, che prelude alla certificazione ufficiale di Paese libero da polio, e quella internazionale, che ha visto la riduzione della morbosità globale per poliomielite di oltre il 90% in circa dieci anni, ha suggerito l'opportunità del passaggio, per la vaccinazione antipolio, ad un calendario di tipo sequenziale.

Il vaccino antipoliomielitico orale (**OPV**), ancora considerato il vaccino di scelta per raggiungere l'obiettivo di eliminazione della malattia ed eradicazione dell'agente patogeno, può essere responsabile, in casi rarissimi, dell'insorgenza di poliomielite paralitica associata a vaccino (**PPAV**).

Dal 1990 ad oggi sono stati segnalati al Ministero della Sanità 10 casi di PPAV, per una frequenza di un caso ogni 550.000 nuovi nati e ogni 2.200.000 dosi somministrate.

In 9 casi su 10 la sintomatologia è insorta dopo la somministrazione della prima dose di OPV. Non sono stati segnalati, negli ultimi 15 anni, casi di PPAV in soggetti in contatti di bambini vaccinati di recente con OPV.

Le PPAV sono legate alla parziale riacquisizione di neurovirulenza da parte dei ceppi vaccinali, per fenomeni di retromutazione che si verificano spontaneamente nel corso della loro replicazione all'interno dell'intestino.

Studi condotti in numerosi Paesi hanno dimostrato che un numero ridotto di somministrazioni di vaccino antipolio inattivato (**IPV**) di tipo potenziato induce una risposta immunitaria più che soddisfacente: il 90-100% dei bambini mostra titoli anticorpali protettivi dopo due dosi di IPV potenziato, con loro persistenza per almeno 4-5 anni dopo 3 dosi.

OPV induce una risposta immunitaria secretoria molto valida, con produzione di IgA a livello tanto della mucosa intestinale che di quella naso-faringea, in grado di bloccare la replicazione e l'escrezione di poliovirus selvaggi da parte dei soggetti vaccinati; l'impiego dell'OPV consente anche di ottenere un'immunità mucosale di gruppo (*Herd Immunity*) che riduce la circolazione interumana e la presenza di poliovirus selvaggi nell'ambiente.

D'altra parte, anche IPV determina un certo grado di immunità mucosale, sia pure più limitata nel tempo e meno valida rispetto a quella indotta da OPV.

E' stata infatti osservata l'assenza dell'escrezione a livello naso-faringeo e la riduzione dell'escrezione a livello intestinale degli stipiti vaccinali in soggetti precedentemente vaccinati con una o più dosi di IPV; la riduzione del tempo di escrezione, pur offrendo la possibilità di una residua circolazione di stipiti vaccinali, riduce il rischio e la frequenza di retromutazioni di questi, e le possibilità che si realizzino effetti patogeni tanto nello stesso ricevente che in contatti che dovessero essere infettati dagli stipiti retromutati. L'utilizzazione del calendario vaccinale sequenziale IPV-OPV consente quindi di minimizzare quasi del tutto il rischio di paralisi associata a vaccino nei riceventi mantenendo i vantaggi legati all'uso del vaccino vivo attenuato, particolarmente importanti nelle condizioni climatiche e geografiche italiane. Per quanto riguarda i contatti, va tenuto anche presente che i casi di PPAV in questi sembrano rappresentare un'eventualità piuttosto remota in una popolazione con buoni livelli di copertura vaccinale quale quella italiana (copertura vaccinale media superiore al 97% nei nuovi nati, nessuna segnalazione negli ultimi quindici anni).

La sicurezza della schedula sequenziale, in varie combinazioni, è stata valutata nel corso di numerosi studi clinici controllati e sul campo in Paesi che, come la Danimarca, hanno da sempre utilizzato un calendario sequenziale per la vaccinazione antipolio.

L'articolo 3 definisce nel dettaglio il nuovo calendario sequenziale per l'esecuzione della vaccinazione contro la poliomielite nei nuovi nati.

Il ciclo primario della vaccinazione antipolio, con qualsiasi tipo di vaccino inattivato (singolo o in combinazione) va iniziato nel corso del terzo mese di vita, a partire dal compimento della ottava settimana; la seconda dose di IPV va somministrata entro il quinto mese di vita, non prima che siano trascorse sei settimane dalla somministrazione della prima.

Il ciclo va continuato con la somministrazione di una dose di OPV nel corso dell'undicesimo-dodicesimo mese di vita. La somministrazione della terza dose della vaccinazione antipolio con OPV ha lo scopo di rafforzare l'immunità mucosale individuale e di gruppo anche in soggetti non vaccinati.

Il differimento della somministrazione dell'OPV dopo il compimento del decimo mese di vita lascia anche il tempo sufficiente perché vengano messe in evidenza eventuali alterazioni dell'immunocompetenza, tali da controindicare in modo permanente o temporaneo la somministrazione di vaccini a base di virus viventi attenuati.

Il ciclo di base della vaccinazione antipolio va completato con la somministrazione di una dose di OPV nel corso del terzo anno di vita, e comunque non prima che siano trascorsi dodici mesi dalla somministrazione della terza dose di OPV.

Lo stretto rispetto dei tempi indicati nel calendario è essenziale per il conferimento della protezione immunitaria nei confronti della poliomielite. Va al riguardo segnalato che l'ultimo caso di PPAV in contatto segnalato al Ministero della Sanità ha riguardato, nel 1983, un bambino che, all'età di dieci mesi, non aveva ancora ricevuto alcuna vaccinazione antipolio.

Vaccinazione antiepatite virale B - Articolo 4

L'articolo 4 definisce nel dettaglio il calendario per l'esecuzione della vaccinazione antiepatite B nei nuovi nati. Il calendario della vaccinazione antiepatite B è diversificato a seconda che i bambini siano nati da madri positive o negative per l'HBsAg.

Nel primo caso, il calendario di vaccinazione, con qualsiasi tipo di vaccino, prevede la somministrazione di una dose "zero" di vaccino antiepatite B entro le prime 12-24 ore di vita, con contemporanea somministrazione, in diversa sede corporea, di immunoglobuline specifiche antiepatite B (200 UI). Le dosi successive vanno somministrate a distanza di 4 settimane dalla prima, ed in seguito in concomitanza con la seconda e la terza dose di DTP e di antipolio rispettivamente (cfr. anche il D.M. 22 dicembre 1997, G.U. Ser. Gen. n. 56 del 9 marzo 1998).

Nei bambini nati da madri HBsAg negative, il ciclo di base della vaccinazione antiepatite, con qualsiasi tipo di vaccino, va iniziato nel corso del terzo mese di vita, a partire dal compimento della ottava settimana, la seconda dose va somministrata nel corso del quinto mese, e comunque non prima che siano trascorse sei settimane dalla prima ed il ciclo va completato entro l'undicesimo-dodicesimo mese di vita.

Per gli adolescenti non vaccinati, la vaccinazione antiepatite B può essere eseguita in qualsiasi momento tra l'undicesimo ed il dodicesimo anno di vita; il ciclo vaccinale, con vaccini di formulazione adeguata all'età, prevede la somministrazione di tre dosi ai tempi 0, 1, 6 mesi.

Le sedute programmate per la vaccinazione antiepatite B possono essere utilizzate per offrire la dose di richiamo di Td e la vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia (MPR) in soggetti non precedentemente vaccinati.

Le attuali conoscenze scientifiche permettono di affermare che non è necessaria la somministrazione di dosi di richiamo della vaccinazione antiepatite B nei soggetti, di qualunque età, non appartenenti a specifiche categorie a rischio.

Vaccinazione antimorbillo-parotite-rosolia - Articolo 5

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha adottato formalmente obiettivi che prevedono entro l'anno 2007 l'eliminazione dalla Regione Europea del morbillo indigeno, ed entro l'anno 2010 l'eliminazione della rosolia congenita nonché il controllo, grazie a programmi di immunizzazione, di parotite, pertosse, malattie invasive da *Haemophilus influenzae* b.

A tal fine sono stati definiti obiettivi operativi di profilassi immunitaria e di sorveglianza tra cui:

- raggiungimento, entro il 1997, di coperture vaccinali nei bambini di 2 anni pari al 95% per morbillo, parotite, rosolia in tutti i Paesi della Regione Europea;
- raggiungimento di coperture superiori al 95% della popolazione bersaglio nei Paesi che raccomandano la vaccinazione antirosolia nelle ragazze;
- riduzione, entro il 1997, della suscettibilità al morbillo a livelli inferiori al 10% in ogni classe di età.

Difatti, anche in presenza di valide coperture vaccinali, sono possibili epidemie di morbillo e delle altre malattie bersaglio a partenza di nuclei di soggetti suscettibili, soprattutto quando questi superino le seguenti percentuali: 15% dei bambini di età compresa tra 0 e 4 anni; 10% tra 5 e 9 anni; 5% tra 10 e 14 anni e di ogni coorte di adulti.

Il contenimento del numero di suscettibili è possibile soltanto grazie a calibrate strategie basate sulla somministrazione di due dosi di vaccino antimorbillo-parotite-rosolia **(MPR)**.

In presenza di alti livelli di suscettibilità e bassi livelli di copertura vaccinale, l'età di scelta per la somministrazione della seconda dose è tanto più bassa, quanto minori sono questi ultimi, in modo da favorire non solo l'immunizzazione dei soggetti scarsamente rispondenti alla vaccinazione, ma anche il recupero dei non vaccinati.

La somministrazione di routine della seconda dose di MPR è però epidemiologicamente inutile se non vengono preventivamente raggiunti livelli di copertura vaccinale **pari o superiori all'80% con la prima dose** entro i 24 mesi di età.

L'articolo 5 definisce nel dettaglio il calendario per l'esecuzione della vaccinazione MPR nei nuovi nati.

La prima dose di MPR va somministrata nel secondo anno di vita, entro il quindicesimo mese; per motivi di praticità e di riduzione del numero di accessi ai Servizi vaccinali, la prima dose di MPR può essere anticipata al dodicesimo mese e somministrata in concomitanza con le vaccinazioni DTP, antipoliomielitica ed antiepatite virale B.

Qualora non sia stato possibile somministrare una dose di vaccino MPR entro i 24 mesi di vita, è necessario utilizzare ogni seduta vaccinale successiva per il recupero dei soggetti non vaccinati **(catch up)**.

Ai fini della prevenzione della sindrome da rosolia congenita e della parotite e del morbillo in età giovanile-adulta (cui sono associate maggiori complicazioni e mortalità specifica), in attesa del raggiungimento di coperture vaccinali pari o superiori all'80% con la prima dose è possibile offrire una dose di MPR a soggetti non precedentemente vaccinati in occasione delle sedute vaccinali programmate per la vaccinazione antiepatite virale B e per il richiamo della vaccinazione antidifterica-tetanica.

Vaccinazione contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae b* - Articolo 6

L'*Haemophilus influenzae*, e particolarmente il sierotipo b (**Hib**), può essere responsabile di infezioni invasive a carico di vari organi ed apparati (artriti, epiglottiti, broncopolmoniti, meningiti), con frequenza e gravità inversamente proporzionale all'età dei soggetti colpiti.

Sulla base dei dati forniti dal sistema di sorveglianza per le meningiti batteriche attivo presso il Ministero della Sanità e l'Istituto Superiore di Sanità, Hib è stato responsabile del 14,8% di tutte le meningiti a liquor torbido notificate nel periodo 1994-1997.

In tale periodo le meningiti da Hib hanno rappresentato da sole il **40%** di tutte le meningiti batteriche nei primi di età inferiore a due anni di vita, mentre l'80% delle forme invasive delle infezioni da *Haemophilus influenzae* si manifesta a carico di bambini di età inferiore a 5 anni.

Da ciò deriva la necessità di assicurare il più precocemente possibile una protezione immunitaria nei confronti dell'Hib.

L'articolo 6 definisce nel dettaglio il calendario per l'esecuzione della vaccinazione anti-*Haemophilus influenzae b* nei nuovi nati.

Ai fini del raggiungimento degli obiettivi fissati dal PSN 1998-200, la vaccinazione contro l'Hib, con qualsiasi tipo di vaccino coniugato, va iniziata nel corso del terzo mese di vita, a partire dal compimento della ottava settimana. La seconda dose va somministrata entro il quinto mese, con completamento del ciclo entro l'undicesimo-dodicesimo mese di vita.

Per i bambini che hanno ricevuto un ciclo di tre dosi entro il primo anno di vita non sono necessarie dosi di rinforzo di vaccino Hib negli anni successivi.

Nota bene: per i bambini di età compresa tra 13 e 48 mesi, non vaccinati nel primo anno di vita, una sola dose di vaccino Hib è sufficiente a garantire una valida protezione nei confronti della malattia invasiva. La vaccinazione di routine dei bambini di età superiore a 4 anni compiuti e dei ragazzi non è raccomandata.

Intervalli tra le somministrazioni

Ai fini dello sviluppo di una adeguata risposta immunitaria, è importante che gli intervalli tra le somministrazioni siano rispettati e che il ciclo di base venga completato nei tempi prescritti.

In linea generale, il prolungamento degli intervalli tra le somministrazioni comporta una risposta più efficiente, in termini di titoli anticorpali e loro persistenza nel tempo.

Per tale motivo, e ferma restando la necessità di assicurare la protezione immunitaria il più precocemente possibile, non è necessario ricominciare il ciclo vaccinale di base se non sono trascorsi più di dodici mesi tra la prima e la seconda dose, e più di cinque anni tra la seconda e la terza dose di DTP, DT, antipoliomielitica, antiepatite virale B.

La risposta anticorpale può essere invece meno efficiente se l'intervallo tra le somministrazioni dovesse scendere al disotto delle 4 settimane. In tali casi, sarà necessario ricominciare il ciclo, non considerando valide ai fini del completamento del calendario di vaccinazioni le dosi non distanziate da almeno 4 settimane.

I bambini prematuri ed immaturi vanno vaccinati secondo la loro età cronologica, indipendentemente dal grado di prematurità.

Somministrazione simultanea di più vaccini

Tutti i vaccini inclusi nell'EPI e nel programma nazionale di immunizzazione di cui al PSN 1998-200 ed al presente calendario possono essere somministrati, in tutta sicurezza ed efficacia, contemporaneamente, in sedi corporee diverse.

Teoricamente si può mettere in dubbio l'efficacia di più vaccini virali vivi attenuati somministrati a breve distanza l'uno dall'altro; pertanto, se OPV e MPR non possono essere somministrati nello stesso giorno, le loro somministrazioni devono essere distanziate di almeno 4 settimane.

Controindicazioni e precauzioni

Le vere e false controindicazioni alla somministrazione dei vaccini sono riportate nella Circolare n° 9 del 26 marzo 1991, redatta sulla base delle raccomandazioni del Gruppo Europeo di Esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'EPI.

Il differimento delle vaccinazioni a causa di condizioni erroneamente ritenute controindicazioni alla somministrazione dei vaccini può comportare ritardi nel completamento del ciclo di base che espongono il bambino al rischio di contrarre una malattia altrimenti prevenibile e di soffrire per le sue complicanze invalidanti.

E' opportuno adottare precauzioni, quali la somministrazione dei vaccini in ambiente protetto, o il trattamento farmacologico adeguato, nelle seguenti circostanze:

- reazione febbrile importante, con temperatura $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ entro 48 ore, a seguito di una precedente somministrazione di DTP;
- episodio di ipotonia-iporesponsività (episodio simile al collasso) entro 48 ore, a seguito di una precedente somministrazione di DTP;
- episodi di pianto persistente ed inconsolabile di durata superiore a tre ore, entro 48 ore, a seguito di una precedente somministrazione di DTP;
- convulsioni, con o senza febbre, entro tre giorni, a seguito di una precedente somministrazione di DTP.

Il Ministro
BINDI