



Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP), Commissione federale per le vaccinazioni (CFV)

Supplemento al Bollettino UFSP 13/2019

In breve

L'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) hanno riesaminato gli attuali schemi di vaccinazione contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B per i bambini con meno di 2 anni; raccomandano di adottare lo schema «2+1» per la vaccinazione di base dei lattanti che prevede la somministrazione di due dosi durante il primo anno di vita: una a 2 mesi e l'altra a 4 mesi. Si rinuncia alla terza dose all'età di 6 mesi, mentre la vaccinazione di richiamo («+1») è somministrata già a 12 mesi. Questo schema indica il numero minimo di dosi necessarie per garantire una buona protezione dei lattanti e dei bambini. Inoltre, il calendario vaccinale per i bambini fino a 2 anni è stato semplificato.

- Per attuare lo schema 2+1 con 3 dosi a 2, 4 e 12 mesi è preferibile optare per un vaccino combinato esavalente, che protegge anche contro l'epatite B.
- Per i prematuri (<32 0/7 SG) è tuttora raccomandato lo schema accelerato 3+1 che prevede 4 dosi da somministrare rispettivamente a 2, 3, 4 e 12 mesi.
- Lo schema 2+1 si applica ora anche in generale ai lattanti di età inferiore ai 5 mesi che frequentano una struttura di accoglienza collettiva; tuttavia, sulla base della stima del rischio individuale (per esempio: entrata in una struttura di accoglienza prima dei 4 mesi), il medico può scegliere uno schema accelerato che comprende 4 dosi.
- I lattanti vaccinati in base allo schema finora attuato che hanno ricevuto la 3^a dose di vaccino DTP_a-IPV-Hib(-HBV) a 6 mesi devono continuare a ricevere una 4^a dose a partire dai 12 mesi di età (intervallo minimo dalla 3^a dose: 6 mesi).
- Se la 2^a dose di vaccino è somministrata prima dell'età di 4 mesi, deve essere somministrata una 3^a dose 1 mese più tardi e una 4^a dose a 12 mesi.

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

Sommario

1. Premessa	5
2. Difterite, tetano, pertosse, poliomielite, <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b ed epatite B: situazione attuale della prevenzione in Svizzera	5
2.1 Cronistoria delle raccomandazioni e copertura vaccinale	5
2.2 Situazione epidemiologica in Svizzera	5
3. Esperienze internazionali con diversi schemi vaccinali	6
4. Immunogenicità ed efficacia dello schema di vaccinazione 2+1	9
4.1 Difterite e tetano	9
4.2 Pertosse	9
4.3 <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b	9
4.4 Poliomielite	10
4.5 Epatite B	10
5. Argomenti per il passaggio allo schema di vaccinazione 2+1 (2-4-12 mesi)	11
5.1 Requisiti epidemiologici necessari per il cambiamento	11
5.2 Schema di vaccinazione con il numero minimo di dosi di vaccinazione necessarie per una buona protezione dei bambini fino all'età prescolare	11
5.3 Fattibilità, accettazione ed effetto sui tassi di copertura vaccinale	11
5.4 Impatto sulla spesa sanitaria	12
6. Nuovi schemi di vaccinazione con vaccini DTP _a -IPV-Hib-HBV	12
6.1 Schema di vaccinazione 2+1 (2-4-12 mesi) per i lattanti senza fattori di rischio	12
6.2 Schema di vaccinazione 3+1 (2-3-4-12 mesi) per i lattanti con fattori di rischio	12
6.3 Effetti sugli schemi di recupero vaccinale raccomandati	13
7. Conseguenze per l'attuazione pratica	14
7.1 Armonizzazione e semplificazione del calendario vaccinale per i bambini fino ai 2 anni	14
7.2 Fattibilità	14
7.3 Guida per la somministrazione simultanea di 3 vaccini all'età di 12 mesi	14
7.4 Accettazione	14
8. Bibliografia	15

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

1. Premessa

Gli schemi attualmente raccomandati per la vaccinazione dei lattanti e dei bambini fino a 2 anni contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) ed eventualmente l'epatite B (DTP_a-IPV-Hib(-HBV)) sono stati sottoposti a riesame. Finora, prevedevano per la primovaccinazione la somministrazione di 3 dosi nel primo anno di vita (a seconda del rischio individuale a 2-4-6 o 2-3-4 mesi) e una dose di richiamo («+1») nel corso del secondo anno di vita (schema «3+1»). La necessità di un riesame è stata dettata da tre fattori: 1) la crescente complessità del calendario vaccinale dei bambini nei primi due anni di vita; 2) i frequenti ritardi nella vaccinazione di richiamo durante il secondo anno di vita o la sua mancata effettuazione; e 3) la situazione epidemiologica in Svizzera delle sei malattie infettive summenzionate.

Alla luce dei diversi schemi vaccinali raccomandati a livello internazionale (vedi tabella 2), il riesame perseguiva un duplice obiettivo: determinare lo schema di somministrazione del vaccino DTP_a-IPV-Hib(-HBV) in grado di garantire, per efficacia e accettazione da parte dei professionisti della salute e dei genitori, la migliore protezione possibile della popolazione svizzera e valutare le possibilità di semplificare il calendario vaccinale sul piano pratico per migliorarne l'attuazione.

Ai fini del riesame sono stati considerati la copertura vaccinale e i dati epidemiologici per quanto concerne la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* e l'epatite B in Svizzera come pure le esperienze maturate a livello internazionale, l'immunogenicità e l'efficacia di vari schemi vaccinali, l'accettazione, i vantaggi e gli svantaggi pratici di un cambiamento.

In base ai risultati del riesame, l'UFSP e la CFV raccomandano d'ora in poi di adottare per i bambini nati a termine lo schema 2+1 (2 dosi per la primovaccinazione più 1 dose di richiamo) con la somministrazione di vaccini combinati DTP_a-IPV-Hib-HBV.

2. Difterite, tetano, pertosse, poliomielite, *Haemophilus influenzae* di tipo b ed epatite B: situazione attuale della prevenzione in Svizzera

2.1 Cronistoria delle raccomandazioni e copertura vaccinale

Da decenni in Svizzera si raccomanda la vaccinazione di tutti i lattanti contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite – e dal 1991 anche contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b – sulla base dello schema «3+1».

A seconda del rischio di esposizione e di complicazioni, si applicano schemi vaccinali diversi: per i lattanti senza fattori di rischio sono previste 4 dosi all'età di 2, 4, 6 mesi e di 15–24 mesi; per i prematuri e i lattanti con meno di 5 mesi che frequentano strutture di accoglienza collettive si applica lo schema accelerato con 4 dosi a 2, 3, 4 e 12–15 mesi.

Le raccomandazioni vaccinali sono ben attuate e hanno un impatto positivo sull'epidemiologia delle malattie bersaglio (vedi capitolo 2.2). Dall'inizio del rilevamento della copertura vaccinale nei Cantoni, nel 1999, i tassi di vaccinazione DTP_a-IPV-Hib con 3 dosi nei bambini di 2 anni si attestano ad almeno il 91 % per tutte e cinque le componenti vaccinali [1]. Studi più dettagliati sulla somministrazione delle singole dosi mostrano che generalmente le prime 3 dosi sono somministrate in tempo: all'età di 12 mesi il 94 % dei lattanti ha già ricevuto le 3 dosi raccomandate di vaccino DTP_a-IPV-Hib [2]. Per contro, spesso la vaccinazione di richiamo raccomandata durante il secondo anno di vita, necessaria a garantire la protezione a lungo termine, non viene somministrata in tempo utile: a seconda dello studio considerato, la percentuale di bambini di 2 anni che non l'ha ricevuta varia dall'11 al 23 % [1, 2]. Questo è probabilmente dovuto all'intervallo di vaccinazione più ampio (15–24 mesi). Dal 1997, la vaccinazione generalizzata contro l'epatite B è raccomandata in via prioritaria per gli adolescenti; su richiesta dei genitori è però possibile anche per i lattanti.

2.2 Situazione epidemiologica in Svizzera

Difterite, tetano, poliomielite, Haemophilus influenzae di tipo b, epatite B

La strategia di vaccinazione finora perseguita previene in modo molto efficace i casi di difterite, tetano, poliomielite e malattie invasive da *H. influenzae* di tipo B nei gruppi d'età vaccinati. Da oltre 30 anni in Svizzera non sono stati dichiarati casi autoctoni di difterite respiratoria con agenti tossinogenici, casi di tetano nei bambini di età inferiore ai 9 anni e casi di infezione da poliovirus di tipo selvatico. Dall'introduzione nel 1991 della raccomandazione della vaccinazione di base contro l'Hib per i bambini al di sotto dei 5 anni, il numero e l'incidenza di casi di malattie invasive da *H. influenzae* sono diminuiti in misura significativa. Prima di allora (periodo 1988–1990), l'incidenza media annua di queste malattie era infatti di 50,1 casi per 100 000 abitanti per i bambini con meno di un anno e di 37,2 casi per 100 000 abitanti per quelli di età compresa tra 1 e 4 anni [3]. Da indagini regionali è risultato che si trattava prevalentemente di infezioni causate dal tipo capsulare b [4, 5]. Nel periodo compreso tra il 2011 e il 2017, l'incidenza di malattie invasive da *H. influenzae* in questi gruppi d'età è stata molto bassa (3,1 rispettivamente 1,2 per 100 000 abitanti) (fonte: dati del sistema di dichiarazione obbligatoria dell'UFSP). Oggi il rischio di esposizione all'Hib e agli agenti patogeni della difterite e della poliomielite è estremamente ridotto in Svizzera. Per quanto concerne l'epatite B, la Svizzera si situa tra i paesi con una bassa endemicità [6].

Pertosse

Sebbene il numero di casi, l'incidenza e il numero di decessi siano diminuiti significativamente nel tempo, la pertosse rimane una delle malattie infettive a prevenzione vaccinale più comuni in Svizzera [7]. L'incidenza maggiore si registra tuttora nei bambini d'età inferiore ai 6 anni (546 casi per 100 000 abitanti). La percentuale di lattanti sul totale di ospedalizzazioni per pertosse mostra che in questo gruppo d'età si registrano i casi più gravi e con il più alto rischio di complicazioni: il 64 % dei soggetti ospedalizzati per pertosse sono lattanti, di cui il 90 % ha meno

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

di 6 mesi e il 61 % meno di 3 mesi [8, 9]. Nei lattanti non vaccinati con meno di 6 mesi il tasso di complicazioni è quattro volte superiore a quello dei lattanti non vaccinati di età compresa tra 6 e 12 mesi [10].

Nonostante la vaccinazione, la pertosse è tuttora piuttosto diffusa tra i bambini. Questo è dovuto al fatto che né la vaccinazione né l'infezione da ceppo selvatico consentono una protezione a lungo termine e che la vaccinazione è meno efficace contro le infezioni lievi che non contro quelle gravi. La vaccinazione permette infatti di prevenire efficacemente le infezioni gravi nel primo anno di vita, come dimostrano indirettamente i dati sulle ospedalizzazioni pediatriche dovute a pertosse: la maggior parte dei casi registrati dal sistema Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU) hanno meno di 4 mesi (68 % nel periodo 2013–2017, vedi tabella 1) e sono quindi troppo giovani per aver già ricevuto 2 dosi di vaccino. Poco più della metà (62 %) dei lattanti di 2–5 mesi ospedalizzati aveva ricevuto una dose di vaccino, mentre il 28 % non era stato vaccinato. A partire dall'età di 6 mesi, i lattanti ricoverati erano per lo più non o solo parzialmente vaccinati. Tre dei quattro decessi per pertosse noti all'UFSP negli ultimi 10 anni concernevano lattanti con meno di 3 mesi. Dato che una dose di vaccino protegge già parzialmente, ma che sono necessarie 2 dosi per una protezione efficace (vedi capitolo 4.2), questi casi non possono essere evitati con i consueti schemi di vaccinazione infantile visto che questi non iniziano prima dei 2 mesi di età. Per proteggere i lattanti dalla pertosse nei primi mesi di vita, si raccomandano quindi strategie supplementari, tra cui la vaccinazione della madre ripetuta a ogni gravidanza [9].

3. Esperienze internazionali con diversi schemi vaccinali

Gli schemi di vaccinazione DTP_a-IPV-Hib(+HBV) raccomandati nei Paesi industrializzati variano notevolmente per età di inizio, numero di dosi per la primovaccinazione nel primo anno di vita (2 o 3 dosi), eventuale vaccinazione di richiamo («+1») nel secondo anno di vita ed età prevista per tale vaccinazione. La maggior parte dei Paesi europei (19 su 31) così come l'Australia, il Canada e gli Stati Uniti, raccomandano attualmente lo schema di vaccinazione 3+1 per il vaccino DTP_a-IPV-Hib+/-HBV (vedi [11] e tabella 2). Attualmente, dodici Paesi europei raccomandano lo schema di vaccinazione 2+1 (vedi tabella 2); quello più praticato prevede la somministrazione delle vaccinazioni a 3–5–11/12 mesi. Questo schema è stato introdotto per la vaccinazione antidifterica-tetanica (DT) nel 1981 in Italia e nel 1986 nel Nord Europa ed è stato successivamente esteso a nuovi vaccini (Hib e vaccino acellulare contro la pertosse) [12]. La maggior parte dei Paesi riportati nella tabella 2 vanta tassi di copertura vaccinale elevati (> 90 % [13]). Le evidenze epidemiologiche di lungo periodo raccolte in questi Paesi mostrano che uno schema 2+1 non è meno efficace nel controllo delle malattie infantili bersaglio rispetto a uno schema che prevede la somministrazione di una dose aggiuntiva (vedi [14] e dati epidemiologici sulla difterite [15], il tetano [16], la poliomielite [17], l'*Haemophilus influenzae* [18] e la pertosse [19]). I Paesi con uno schema che raccomanda la somministrazione di 4 o 5 dosi di vaccino IPV fino all'età adulta non mostrano differenze nel controllo della poliomielite [17].

Tabella 1

Ripartizione dei casi di ospedalizzazione per pertosse in base all'età all'inizio della malattia (dati SPSU per i periodi 2006–2010 e 2013–2017) e stato vaccinale dei casi nel periodo 2013–2017

Età (mesi)	2006–10 N (%)	2013–2017	
		N (%)	Stato vaccinale dei casi per gruppo d'età %
0–1	47 (37)	71 (37)	non vaccinato 97 %, 1 dose 1 %, sconosciuto 1 %
2–3	37 (29)	61 (31)	2–5 mesi: non vaccinato 28 %, 1 dose 62 %, 2 dosi 9 %
4–5	16 (13)	20 (10)	
6–11	13 (10)	14 (7)	
12–23	4 (3)	9 (5)	>5 mesi: non vaccinato 51 %, 2 dosi 7 %, ≥3 dosi 39 %
≥24	10 (8)	18 (9)	
Totale N	127	193	
% < 4 mesi	(66)	(68)	

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

Tabella 2

Schemi di vaccinazione DTP_a-IPV-Hib e numero di dosi raccomandate di vaccino HBV nei bambini fino a 2 anni nei Paesi europei selezionati e in alcuni Paesi extraeuropei (adattato a partire dallo «ECDC-vaccine scheduler» [11], stato 02/19).

N. dosi fino a 2 anni	Paese	Primovaccinazione (età in mesi)	Prima vaccinazione di richiamo (età in mesi)	Numero dosi HBV	Numero dosi IPV fino a 16 anni
4 (3+1)	Belgio	2,3,4	13-18	4	4-5
	Bulgaria	2,3,4	24	4	5
	Estonia	3,4-5,6	24	4	5
	Germania	2,3,4	11-14	3-4	4-5
	Lussemburgo	2,3,4	12	3	6
	Malta	2,3,4	18	3	5
	Paesi Bassi	2,3,4	11	4	6
	Regno Unito	2,3,4	12 (solo Hib)	3	5
	Irlanda	2,4,6	13 (solo Hib)	3	4
	Lituania	2,4,6	18	3	5
	Polonia	2,4,5-6	16	3	4
	Portogallo	2,4,6	18	3	5
	Australia	2,4,6	12-18	4	4
	Canada	2,4,6	18	3	6
	Stati Uniti	2,4,6	15-18	3	4
3 (2+1)	Francia	2,4	11	3	5
	Austria	2,4	11	3	5
	Romania	2,4	11	4	4
	Slovacchia	2,4	10	3	5
	Spagna	2,4	11	3-4	4
	Repubblica Ceca	3,5	11-13	3	4
	Danimarca	3,5	12	-	4
	Finlandia	3,5	12	-	4
	Islanda	3,5	12	-	4
	Italia	3,5	11-13	3	5
	Norvegia	3,5	12	3	5
	Svezia	3,5	12	3	4

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

Indipendentemente dallo schema di vaccinazione adottato, i casi di infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b dichiarati sono molto rari nei lattanti e nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni. Questo è riconducibile all'introduzione, all'inizio degli anni '90, dei programmi di vaccinazione Hib (dati analizzati tratti da [20]): nel periodo 2012–2016, il tasso medio di dichiarazione nei Paesi europei che sorvegliano le infezioni da Hib per i tipi capsulari considerati si è attestato a 0,3 casi per 100 000 lattanti (0,1 casi per 100 000 bambini di 1–4 anni). Nello stesso periodo, nei Paesi con uno schema di vaccinazione 2+1 sono stati dichiarati in media annua 0–1,7 casi di infezioni invasive da Hib per 100 000 abitanti nei lattanti. Questo tasso è paragonabile a quello osservato nei Paesi con uno schema di vaccinazione 3+1 (0,082–2,7 casi per 100 000 abitanti; vedi tabella 3).

Negli ultimi 10 anni si osserva in molti Paesi industrializzati una tendenza all'aumento del numero di casi di pertosse [19]. Quest'evoluzione non dipende dal numero di dosi di vaccino raccomandate nel primo anno di vita [14].

Negli ultimi cinque anni diversi Paesi sono passati dallo schema 3+1 a quello 2+1: nel 2013 la Francia ha introdotto lo schema 2–4–11 mesi, [21] seguita da Spagna, Romania, Austria e Slovacchia.

La maggior parte dei Paesi riportati nella tabella 2, che in genere vaccinano i lattanti contro l'epatite B, raccomanda in totale la somministrazione di 3 dosi di vaccino contro l'epatite B entro l'età di 2 anni senza vaccinazione di richiamo.

Tabella 3

Tasso di dichiarazione delle infezioni da Hib nei Paesi europei con uno schema di vaccinazione 3+1 o 2+1 (media annuale 2012–2016; dati analizzati tratti da [20]).

Schema	Paese	Tasso di dichiarazione delle infezioni da Hib (casi / 100 000 abitanti)	
		< 1 anno di età	1–4 anni
3+1	Germania	0,082	0,072
	Irlanda	0,57	0,26
	Paesi Bassi	2,7	1,06
	Regno Unito	0,18	0,03
2+1	Danimarca	1,7	0,08
	Italia	0,32	0,038
	Norvegia	0,34	0,08
	Austria	0,5	0
	Svezia	0	0

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

4. Immunogenicità ed efficacia dello schema di vaccinazione 2+1

4.1. Difterite e tetano

Un mese dopo l'ultima dose di primovaccinazione, i tassi di sieroprotezione contro la difterite e il tetano (% IgG $\geq 0,1$ UI/ml, [22, 23]) misurati sono paragonabili per gli schemi 3–5 mesi e 2–4–6 mesi. Un mese dopo la somministrazione di 2 dosi di vaccino all'età di 2 e 4 mesi, i titoli anticorpali sieroprotettivi contro il tetano si trovano in ≥ 97 % dei lattanti vaccinati. A seconda dello studio considerato, il tasso di sieroprotezione contro la difterite risulta inferiore (vedi Tabella 4). Ciò nonostante, tutti i lattanti presentano titoli anticorpali IgG anti-difterite $\geq 0,01$ UI/ml [24] dopo uno schema di vaccinazione 2–4 mesi; questo tasso garantisce già una certa protezione [22].

Studi comparativi mostrano che un mese dopo la somministrazione di 2 dosi di vaccino nel primo anno di vita (schema 3–5 mesi) le concentrazioni medie di IgG antitossine difteriche e tetaniche risultano dimezzate rispetto a quelle ottenute dopo 3 dosi di vaccino (schema 2–4–6 mesi) [14, 25]. Indipendentemente dal numero e dalla tempistica della somministrazione delle dosi vaccinali nel primo anno di vita, le concentrazioni di antitossina difterica e tetanica diminuiscono nel tempo dopo la somministrazione dell'ultima dose di primovaccinazione [14, 25]. Pertanto, la dose di richiamo durante il secondo anno di vita è essenziale per riattivare la memoria immunologica. A prescindere dallo schema vaccinale, dopo il completamento dello schema 2+1 il ≥ 95 % dei soggetti vaccinati presenta titoli sieroprotettivi contro il tetano (cfr. tabella 4). A seconda dello studio considerato, si osservano tassi di sieroprotezione contro la difterite diversi dopo il completamento dello schema di vaccinazione 2–4–12 mesi.

Diversi anni dopo la somministrazione dello schema 2+1, i dati di immunogenicità non indicano una protezione inferiore rispetto allo schema 3+1. Al momento della somministrazione della vaccinazione di richiamo all'età di 5–6 anni, il 90–94 % dei vaccinati con lo schema 2+1 presenta un titolo di IgG antidifterico e antitetanico $\geq 0,01$ IU/ml, il che garantisce una protezione potenziale soltanto a corto termine [26, 27]. Tuttavia, la percentuale di bambini con titoli sieroprotettivi contro la difterite diminuisce in misura significativa, il che dimostra la necessità di un richiamo all'età di 4–7 anni.

Sebbene i titoli di IgG antitossina difterica siano più bassi con lo schema 2–4–12 mesi, non vi è alcuna evidenza di un aumento del rischio di malattia sia dopo la primovaccinazione sia dopo il completamento dello schema 2+1 [28]. Uno studio caso-controllo condotto nel 1990 in Russia durante un'epidemia di difterite ha mostrato che l'efficacia clinica nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni era già superiore al 90 % dopo una dose di vaccino [29]. I bambini più grandi (3–5 anni) erano protetti contro la difterite in misura del 91 % con 2 dosi e del 96 % con 3 dosi.

4.2 Pertosse

Poiché finora non si conoscono correlati sierologici di protezione affidabili per gli antigeni della pertosse (tossioide pertossico, emoagglutinina filamentosa, pertactina), si possono formulare conclusioni solo su un'avvenuta sierconversione e sull'entità della risposta immunitaria umo-

rale contro ciascun antigene e svolgere analisi cliniche per determinare l'efficacia del vaccino. I titoli anticorpali contro i tre antigeni del vaccino sono più alti dopo 3 dosi di vaccino che non dopo 2 [30, 31]; tuttavia, 2 dosi sono sufficienti per indurre una sierconversione in tutti i soggetti vaccinati (vedi tabella 4).

Diversi studi sull'efficacia vaccinale nella popolazione (riassunti in [14]) mostrano che la 1^a dose di vaccino protegge già il 50 % dei lattanti da un'infezione grave, la 2^a aumenta significativamente la protezione fino a valori compresi tra l'83 e l'87 % e la 3^a porta l'efficacia del vaccino all'85–95 % a seconda dello studio considerato.

Nel primo anno di vita i titoli anticorpali della pertosse diminuiscono dopo la primovaccinazione [30, 31]. Indipendentemente dal numero di dosi somministrate, i titoli aumentano fortemente dopo la vaccinazione di richiamo nel 2^o anno di vita [24, 30–32]. I tassi di sierconversione si attestano al 100 % per tutti e tre gli antigeni (vedi tabella 4).

L'importanza del richiamo per garantire la protezione a lungo termine contro la pertosse è illustrata da uno studio controllato randomizzato condotto in Svezia ([31]). Lo studio ha confrontato la protezione clinica contro la pertosse dopo uno schema vaccinale 3+0 (tre dosi a 2–4–6 mesi senza richiamo) con quella dopo uno schema 2+1 (3–5–12 mesi). È emerso che la protezione clinica è superiore dopo la somministrazione della 3^a dose (corrispondente al 1^o richiamo) nello schema 2+1 rispetto allo schema 3+0. Quattro anni dopo il completamento dello schema 2+1 o 3+1 non sono state osservate differenze nei titoli anticorpali anti-pertosse; la diminuzione dei titoli anticorpali, indipendentemente dallo schema di vaccinazione infantile applicato, indica la necessità di una vaccinazione di richiamo contro la pertosse prima dell'inizio del percorso scolastico [27, 33].

4.3 *Haemophilus influenzae* di tipo b

La somministrazione di 3 dosi di vaccino Hib nel primo anno di vita permette di ottenere titoli IgG anti-poliribitol-fosfato (PRP) più elevati rispetto alla somministrazione di 2 dosi un mese dopo l'ultima dose [30, 31]. Questa differenza si riflette anche nei tassi di sieroprotezione (vedi tabella 4). A prescindere dal numero di dosi, i titoli anticorpali e i tassi di sieroprotezione diminuiscono nel tempo dopo la somministrazione dell'ultimo vaccino nel primo anno di vita [24, 30, 34]. Da qui l'importanza di una dose di richiamo in tempo utile, che nel caso di uno schema 2+1 deve essere anticipata. Un mese dopo il completamento dello schema 2+1 o 3+1 tutti i soggetti vaccinati presentano titoli sieroprotettivi (IgG anti PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, vedi tabella 4).

La vaccinazione di richiamo durante il secondo anno di vita ha un ruolo più importante nella lotta contro le malattie invasive da Hib rispetto al numero di dosi vaccinali somministrate nel 1^o anno di vita, come lo dimostrano i dati epidemiologici osservati in Inghilterra e Irlanda. È stato possibile contenere l'aumento dei casi nei bambini di 1–3 anni solo dopo il passaggio da uno schema di vaccinazione 3+0 (3 dosi per la primovaccinazione senza richiamo, schema 2–3–4 mesi) a uno schema 3+1 (2–3–4–12 mesi) [35].

Dopo il completamento dello schema vaccinale 2+1 (2–4–12 mesi) un'alta percentuale di soggetti vaccinati presenta titoli anticorpali molto elevati (91–94 % con IgG anti PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ [24, 32]), che sono associati a una protezione a lungo termine e a una colonizzazione nasofaringea ridotta

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

[36]. L'elevata copertura vaccinale ottenuta con questo schema non influisce negativamente sull'immunità di gregge ottenuta notoriamente con il vaccino Hib e il rischio di esposizione per i lattanti rimane molto basso.

Non esiste nessun dato che mostra una minore protezione clinica in relazione a tassi di anticorpi minori osservati nei mesi che seguono la primovaccinazione. Revisioni sistematiche di studi osservazionali e di studi randomizzati controllati indicano che la protezione dei lattanti contro le malattie invasive da Hib non è diversa dopo 2 rispettivamente 3 dosi di primovaccinazione [37].

4.4 Poliomielite

La somministrazione di 2 dosi di vaccino antipolio inattivato (IPV) nel primo anno di vita è molto efficace per indurre una risposta immunitaria umorale. Secondo i dati raccolti negli Stati Uniti, uno schema che prevede 2 vaccinazioni a 2 e 4 mesi permette di ottenere una sieroconversione contro tutti e tre i sierotipi nel 95 % dei lattanti vaccinati [38]. I dati di immunogenicità riassunti nella tabella 4 mostrano che la somministrazione del vaccino a 2 e 4 mesi di età garantisce buoni tassi di sieroprotezione (% con anticorpi neutralizzanti, diluizione $\geq 1:8$ (%) [39]) contro tutti e 3 i sierotipi. Anche se uno schema 2-4-6 mesi porta a tassi più elevati, questa differenza non viene più osservata dopo la dose di richiamo nel secondo anno di vita: una volta completato lo schema vaccinale 2+1 e 3+1 si ottengono infatti tassi di sieroprotezione molto elevati (≥ 97 %) contro tutti e tre i sierotipi (vedi tabella 4).

Nonostante la minore immunogenicità dopo 2 dosi, queste proteggono efficacemente contro la poliomielite paralitica di tipo 1, come dimostrato da uno studio caso-controllo condotto in Senegal durante un'epidemia di poliovirus di

tipo 1. Una dose di un vaccino combinato DTwP-IPV ha protetto il 39 % dei vaccinati, 2 dosi hanno permesso di aumentare il livello di protezione all'89 % [38]. Diversi studi mostrano che dopo uno schema di vaccinazione 2+1 gli anticorpi neutralizzanti i tre sierotipi di poliovirus persistono fino all'età prescolare nell'85-100 % dei soggetti vaccinati [38, 39]. La vaccinazione con un totale di 3 dosi e più di vaccino IPV durante l'infanzia è associata a una protezione a lungo termine [38], perciò nessun'altra dose di richiamo è necessaria dopo la vaccinazione di richiamo tra i 4 e i 7 anni, salvo in caso di maggiore rischio di esposizione ai poliovirus (ad es. viaggiatori in zone di trasmissione o personale di laboratorio).

4.5 Epatite B

Nei lattanti non si osservano differenze nella risposta immunitaria dopo una vaccinazione con 2 o 3 dosi di un vaccino combinato esavalente con componente HBV (vedi tabella 4). La dose di richiamo nello schema 2+1 induce una risposta significativa della memoria immunitaria con almeno il 99 % dei soggetti vaccinati che presenta titoli anticorpali protettivi (anti-HBs ≥ 10 IU/l).

Inoltre, dopo uno schema 2-4-12 mesi nel 95 % dei lattanti vaccinati si è misurato un titolo anti-HBs ≥ 100 UI/l [24], definito come marker surrogato per la protezione a lungo termine [6]. Anche 11 anni dopo la vaccinazione secondo lo schema 3-5-11 mesi, una vaccinazione di richiamo induce una rapida e forte risposta immunitaria umorale nel 91-97 % dei lattanti vaccinati. Nel 93 % dei casi si sono misurati titoli anti-HBs ≥ 100 UI/l [40, 41]. Non vi è alcun elemento che indichi la necessità di una vaccinazione di richiamo nei lattanti dopo la somministrazione di 3 dosi di vaccino HBV [42].

Tabella 4

Sintesi dei tassi di sieroprotezione/ sieroconversione (studi diversi) dopo 2 o 3 dosi di vaccino DTP_a-IPV-Hib-HBV nel 1° anno di vita e dopo la vaccinazione di richiamo (di volta in volta un mese dopo l'ultima vaccinazione)

Schema (mese)	Vaccinazione Antigene Correlato di protezione [sierconversione]	Difterite	Tetano	Pertosse			Poliomielite			Hib	Epatite B
		Tossoido IgG $\geq 0,1$ IU/ml (%)	Tossoido IgG $\geq 0,1$ IU/ml (%)	PT 5 EL.U / ml [sierconversione] (%)	FHA	PRN	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	PRP IgG $\geq 0,15$ µg/ml (%)	HBsAg anti-HBs ≥ 10 IU/l (%)
2-4		40-100	97-100	99-100	97-100	92-100	90-100	92-100	78-100	78-84	96-100
2-4 +12		72-100	95-100	99-100	97-100	97-100	98-100	98-100	97-100	99-100	99-100
3-5		98	100	100	100	99	99	96	99	86-92	95-98
3-5 +11/12		100	100	100	100	99	100	99	99	100	99
2-4-6		100	100	100	99	100	96-100	96-100	95-100	92-97	93-100
2-4-6 + dose di richiamo		100	100	100	100	100	100	99	100	100	97-100
	Fonti	[24, 32, 43]		[24, 32]			[24, 32, 39]			[24, 30, 32]	[32, 44]

PT = tossoide pertossico; FHA = emoagglutinina filamentosa; PRN = pertactina; HBsAg = antigene di superficie dell'epatite B; anti-HBs = anticorpi contro l'HBsAg; PRP = poliribitolfosfato

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

5. Argomenti per il passaggio allo schema di vaccinazione 2+1 (2-4-12 mesi)

5.1 Requisiti epidemiologici necessari per il cambiamento

In Svizzera la difterite, il tetano, la poliomielite e le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b sono sotto controllo grazie a coperture vaccinali da tempo elevate (vedi capitolo 2). Il rischio di esposizione all'Hib, ai poliovirus e al ceppo tossigenico della difterite è quindi molto basso per i lattanti in Svizzera. Per quanto concerne l'epatite B, il rischio di esposizione è generalmente molto basso (salvo nel caso di una madre affetta da epatite B cronica).

La pertosse rimane invece una malattia infettiva frequente, ma i decorsi gravi della malattia sono evitati in maniera efficace nei lattanti vaccinati. Tuttavia, nei primi 2-3 mesi di vita, i lattanti possono presentare delle forme di pertosse severa, motivo per cui devono essere adottate strategie aggiuntive (in particolare la vaccinazione delle donne in gravidanza) [9].

Sulla base dell'epidemiologia attuale delle malattie infettive sopramenzionate, è possibile passare a uno schema di vaccinazione con meno dosi vaccinali senza compromettere la buona protezione della popolazione.

5.2 Schema di vaccinazione con il numero minimo di dosi di vaccinazione necessarie per una buona protezione dei bambini fino all'età prescolare

Studi di efficacia (studi clinici o studi sul campo) mostrano che 2 dosi di vaccino seguite da 1 dose di richiamo somministrate nei primi mesi di vita garantiscono una buona protezione nel primo anno di vita contro le forme sintomatiche di difterite e di poliomielite, contro le malattie invasive da *Haemophilus influenzae* di tipo b e le forme gravi di pertosse (vedi capitolo 4). I dati sull'immunogenicità dopo la somministrazione di 2 dosi di vaccino antitetanico e la dose di richiamo successiva indicano una protezione equivalente rispetto a uno schema vaccinale 3+1.

Nel caso della pertosse, appena somministrata la dose di richiamo ai 12 mesi di età, non c'è più differenza tra lo schema 2+1 e quello 3+1 (con dose aggiuntiva all'età di 6 mesi), vedi capitolo 4.2. Solo pochi lattanti traggono un beneficio da una 3^a dose vaccinale tra i 6 mesi di età e il richiamo a 12 mesi di età, poiché all'età di 6-11 mesi il rischio di complicazioni è già più basso rispetto ai lattanti più piccoli (vedi capitolo 2.2). Di conseguenza l'UFSP e la CFV partono dal presupposto che il cambiamento a uno schema 2+1 non avrà un impatto significativo sull'epidemiologia o sul carico della malattia.

Sulla base di tassi di sieroprotezione inferiori dopo uno schema di vaccinazione a 2 e 4 mesi di età, esiste un potenziale rischio che i lattanti siano meno protetti contro le malattie invasive da Hib fino al richiamo previsto ai 12 mesi. Tuttavia, una metanalisi degli studi d'efficacia non ha mostrato grandi differenze tra lattanti dopo 2 o

3 dosi di vaccino e l'attuale rischio molto basso di esposizione a Hib, pertanto non ci si aspetta che vi siano più casi di malattia nella fascia d'età tra i 5 e i 12 mesi. I dati sull'immunogenicità mostrano che uno schema di vaccinazione 2-4-12 mesi non influisce sull'immunità di gregge in presenza di tassi di copertura vaccinali costantemente elevati e non cambia il rischio di esposizione all'Hib.

L'esperienza maturata a livello internazionale a lungo termine con lo schema 2+1 in condizioni epidemiologiche comparabili fornisce un'**evidenza epidemiologica dell'efficacia** di questo schema. Da decenni in molti Paesi europei si raccomanda uno schema vaccinale che prevede la somministrazione di 2 dosi – anziché 3 – nel primo anno di vita (schemi 3-5 mesi). In questi Paesi, che presentano tassi di copertura vaccinale $\geq 90\%$, la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, le infezioni da Hib, l'epatite B [6] e le loro complicanze sono controllate a un livello altrettanto elevato dei Paesi che adottano lo schema 3+1. L'adeguamento della strategia di vaccinazione infantile è in linea con altri Paesi: negli scorsi anni molti di essi sono infatti passati dallo schema 3+1 a quello 2+1 con dosi a 2-4-11 mesi (vedi capitolo 3). In considerazione del basso rischio di esposizione al virus dell'epatite B nella prima infanzia in Svizzera e delle evidenze epidemiologiche e immunologiche di protezione a lungo termine, la vaccinazione contro l'epatite B nella prima infanzia può essere effettuata con uno schema 2+1.

Se si applica uno schema di vaccinazione 2+1, la **somministrazione per tempo della vaccinazione di richiamo** già all'età di 12 mesi è di fondamentale importanza (vedi capitolo 4). I dati sull'immunogenicità mostrano la necessità di una 2^a dose di richiamo all'età di 4-7 anni, anche se l'evoluzione dei tassi di sieroprotezione non presenta differenze dopo uno schema vaccinale 2+1 o 3+1. I dati di immunogenicità e l'esperienza di altri Paesi mostrano che la vaccinazione contro la poliomielite con un totale di 4 dosi d'IPV durante l'infanzia è sufficiente per avere una protezione a lungo termine.

Conclusione: a patto che si garantiscano un'elevata copertura vaccinale con 3 dosi e il rispetto tempestivo della somministrazione della 3^a dose (vaccinazione di richiamo) a 12 mesi, l'UFSP e la CFV concludono, sulla base delle evidenze epidemiologiche, cliniche e immunologiche, che il passaggio a uno schema di vaccinazione 2+1 a 2-4-12 mesi di età consente di garantire una buona protezione della popolazione con il numero minimo di dosi.

5.3 Fattibilità, accettazione ed effetto sui tassi di copertura vaccinale

Il passaggio allo schema di vaccinazione 2+1 a 2-4-12 mesi di età non dovrebbe avere un impatto negativo, semmai piuttosto positivo, sugli elevati tassi di copertura vaccinale. Il nuovo schema di vaccinazione è giudicato fattibile (cfr. capitolo 7.2). Al fine di promuovere l'accettazione tra i medici e i genitori della raccomandazione di effettuare tre vaccinazioni (DTP_a-IPV-Hib-HBV, anti-pneumococcica e MOR) all'età di 12 mesi e di garantire un'elevata copertura vaccinale, è stata elaborata una guida di supporto all'attuazione (vedi capitolo 7.3). Sulla

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

base di studi di efficacia e sicurezza, la somministrazione simultanea dei tre vaccini è possibile e raccomandata tanto quanto la loro somministrazione a intervalli preferibilmente ravvicinati.

Lo schema di vaccinazione ridotto 2+1 con tempi di vaccinazione precisi (anziché intervalli) permette di migliorare la somministrazione in tempo utile della vaccinazione di richiamo, di uniformare il calendario vaccinale per i lattanti e di renderlo più semplice per i medici vaccinatori e i genitori. Riguardo alla vaccinazione DTP_a-IPV-Hib-HBV e a quella contro gli pneumococchi, si raccomanda di adottare lo stesso schema di vaccinazione 2+1 per tutti i lattanti senza fattori di rischio.

5.4 Impatto sulla spesa sanitaria

Riducendo di una dose il numero di vaccinazioni somministrate nel primo anno di vita si ottiene un certo risparmio sui costi.

6. Nuovi schemi di vaccinazione con vaccini DTP_a-IPV-Hib-HBV

6.1 Schema di vaccinazione 2+1 (2-4-12 mesi) per i lattanti senza fattori di rischio

La vaccinazione raccomandata di base dei lattanti senza fattori di rischio contro la difterite, il tetano, la poliomielite, le infezioni invasive da Hib e l'epatite B segue uno schema vaccinale di 3 dosi, con 2 dosi per la primovaccinazione e una dose di richiamo anticipata a 12 mesi (schema 2+1). Poiché la 3^a dose prevista finora dallo schema 3+1 all'età di 6 mesi non è più necessaria, occorre anticipare la somministrazione della dose «+1» all'inizio del secondo anno di vita onde garantire il rinforzo tempestivo della risposta immunitaria e la riattivazione della memoria immunitaria. In seguito all'adeguamento della raccomandazione della vaccinazione di base contro l'epatite B [45] è di preferenza raccomandato l'uso di un vaccino combinato esavalente.

Nuovo schema per la vaccinazione raccomandata di base dei bambini di meno di 2 anni con i vaccini combinati DTP_a-IPV-Hib-HBV

- 3 dosi a 2, 4 e 12 mesi di età

Lo schema 2+1 non ha alcuna influenza sul secondo richiamo, che resta raccomandato tra i 4 e i 7 anni.

I lattanti vaccinati secondo il vecchio schema con 3 dosi all'età di 2, 4 e 6 mesi devono ricevere una 4^a dose all'età di 12 mesi, con un intervallo minimo di 6 mesi dopo la 3^a dose.

Se la 2^a dose di vaccino viene somministrata prima dell'età di 4 mesi, deve essere somministrata una 3^a dose 1 mese più tardi e una 4^a dose a 12 mesi.

6.2 Schema di vaccinazione 3+1 (2-3-4-12 mesi) per i lattanti con fattori di rischio

Per i lattanti con un elevato rischio di complicazioni (prematuro <32 0/7 SG) si continua a raccomandare lo schema di vaccinazione accelerata con 4 dosi di vaccino a 2, 3, 4 e 12 mesi. L'anticipazione della 2^a e della 3^a dose permette di garantire una protezione per quanto possibile precoce. La dose di richiamo durante il secondo anno di vita è raccomandata ai 12 mesi di età (invece dell'intervallo tra 12 e 15 mesi).

Per quanto concerne i lattanti con meno di 5 mesi che frequenteranno una struttura di accoglienza collettiva (rischio di esposizione elevato) si raccomanda l'adozione dello schema di vaccinazione 2-4-12 mesi. Questa raccomandazione tiene conto del buon effetto protettivo contro le forme gravi di pertosse offerto dal vaccino già dopo la somministrazione di 1 e soprattutto 2 dosi e della raccomandazione di vaccinare le persone a stretto contatto con i lattanti. Se un lattante frequenta una struttura di accoglienza prima dei 4 mesi di età, si può valutare l'eventualità di somministrare su base individuale una dose supplementare di vaccino combinato DTP_a-IPV-Hib-HBV all'età di 3 mesi al fine di assicurare che due dosi di vaccino siano somministrate prima di entrare nella struttura.

Schema di vaccinazione per i lattanti con fattori di rischio (prematuro <32 0/7 SG) con un vaccino combinato DTP_a-IPV-Hib-HBV

- 4 dosi a 2, 3, 4 e 12 mesi di età

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

6.3 Effetti sugli schemi di recupero vaccinale raccomandati

Lo schema ridotto per la vaccinazione di base DTP_a-IPV-Hib non ha alcun effetto sugli schemi di vaccinazione DTP_a-IPV e Hib finora raccomandati per i bambini non vaccinati. L'unico cambiamento è che, a seconda dell'età, all'inizio del ciclo di vaccinazione devono essere somministrate al massimo 4 dosi di vaccino IPV anziché 5.

Schemi di vaccinazione raccomandati con vaccini combinati DTP_a-IPV-Hib(-HBV) rispettivamente dTp_a-IPV per i bambini non vaccinati a seconda dell'età all'inizio dell'immunizzazione

4–11 mesi

- 3 dosi ai tempi 0, 1 e 8 mesi (DTP_a-IPV-Hib-HBV); 4^a dose a 4–7 anni (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV), 5^a dose a 11–15 anni (dTp_a)

12–14 mesi

- 3 dosi ai tempi 0, 2 (DTP_a-IPV-Hib) e 8 mesi (DTP_a-IPV); 4^a dose a 4–7 anni (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV); 5^a dose a 11–15 anni (dTp_a)

15 mesi – 4 anni

- 3 dosi ai tempi 0 (DTP_a-IPV-Hib), 2 e 8 mesi (DTP_a-IPV); 4^a dose – almeno 2 anni dopo la 3^a dose – a 4–7 anni (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV); 5^a dose a 11–15 anni (dTp_a)

5–7 anni

- 3 dosi ai tempi 0, 2 e 8 mesi (DTP_a-IPV o dTp_a-IPV); 4^a dose – almeno 2 anni dopo la 3^a dose – a 11–15 anni (dTp_a-IPV)

8–10 anni

- 3 dosi ai tempi 0, 2 (dTp_a-IPV) e 8 mesi (dT-IPV senza p_a); 4^a dose – almeno 2 anni dopo la 3^a dose – a 11–15 anni (dTp_a-IPV)

11–15 anni

- 3 dosi ai tempi 0 (dTp_a-IPV), 2 e 8 mesi (dT-IPV)

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

7. Conseguenze per l'attuazione pratica

7.1 Armonizzazione e semplificazione del calendario vaccinale per i bambini fino ai 2 anni

Il passaggio allo schema 2+1 per la somministrazione del vaccino DTP_a-IPV-Hib-HBV a 2, 4 e 12 mesi semplifica il calendario vaccinale per i lattanti e i bambini piccoli: da un lato viene eliminata la vaccinazione a 6 mesi, dall'altro si raccomanda un tempo di somministrazione preciso per la vaccinazione di richiamo (eliminazione dell'intervallo temporale, anche per lo schema applicato ai gruppi a rischio). Si raccomanda pertanto uno schema uniforme per la vaccinazione pneumococcica e DTP_a-IPV-Hib-HBV per tutti i lattanti senza fattori di rischio. Il nuovo calendario vaccinale non prevede più vaccinazioni tra i 13 e i 23 mesi di età. Questo calendario ridotto e più rigoroso dovrebbe semplificare l'attuazione delle raccomandazioni ai medici vaccinatori d'intesa con i genitori e, in generale, portare a una somministrazione in tempo utile della vaccinazione di richiamo nel secondo anno di vita.

7.2 Fattibilità

Lo schema di vaccinazione ridotto 2+1 (2–4–12 mesi) è stato raccomandato temporaneamente in Svizzera in risposta alla penuria di vaccini che si è verificata nel 2016 (a quell'occasione non sono stati segnalati particolari problemi nell'attuazione della raccomandazione) ed è già in uso in altri Paesi [46]. Segue inoltre il calendario di consultazioni di controllo pediatrico raccomandato dalla Società Svizzera di Pediatria.

Vaccini pediatrici DTP_a-IPV-Hib(-HBV) autorizzati

Attualmente in Svizzera sono disponibili tre vaccini combinati, di cui uno esavalente (DTP_a-IPV-Hib-HBV) e due pentavalenti (DTP_a-IPV-Hib), come pure dei vaccini monovalenti contro HBV e Hib.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha autorizzato gli schemi di vaccinazione 3+1 e 2+1. Gli Stati membri hanno la scelta di utilizzare l'una o l'altra opzione a seconda delle proprie raccomandazioni nazionali. Finora 12 Paesi europei hanno introdotto lo schema vaccinale 2+1, di cui 10 Stati membri dell'UE.

Lo schema di vaccinazione 2+1 per i vaccini combinati attualmente disponibili in Svizzera non è autorizzato da Swissmedic. Poiché non si tratta di somministrare una dose di vaccino non autorizzato, ma di «rinunciare» a una dose prevista in uno schema vaccinale autorizzato continuando a garantire una buona protezione della popolazione, il cambiamento non ha alcun effetto sul rimborso da parte dell'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie. Pertanto, lo schema 2+1 è espressamente raccomandato dalla CFV e dall'UFSP.

Uno schema di vaccinazione contro l'epatite B che prevede la somministrazione di 3 dosi corrisponde allo schema standard autorizzato del vaccino pediatrico monovalente corrispondente. Anche il vaccino monovalente Hib è autorizzato per lo schema 2+1 per lattanti.

7.3 Guida per la somministrazione simultanea di 3 vaccini all'età di 12 mesi

Un vaccino combinato esavalente (DTP_a-IPV-Hib-HBV) può essere somministrato contemporaneamente al vaccino antipneumococcico (PCV13) e al vaccino contro morbillo, orecchioni e rosolia (MOR) [32, 44, 47–49]. Studi clinici hanno evidenziato che questo non influisce sulla risposta immunitaria e sul profilo di sicurezza dei vaccini somministrati.

Di conseguenza, si raccomanda la somministrazione all'età di 12 mesi di tutte e tre le dosi (1 dose DTP_a-IPV-Hib-HBV, 1 dose PCV13 e 1 dose MOR) in un'unica seduta vaccinale. I vaccini possono anche essere somministrati in due sedute a brevi intervalli l'uno dall'altro. Le vaccinazioni contro DTP_a-IPV-Hib-HBV e pneumococchi devono essere terminate prima dei 13 mesi di età. La vaccinazione contro DTP_a-IPV-Hib-HBV può essere effettuata anche prima dei 12 mesi di età ma non prima dell'età minima di 11 mesi per motivi di maturazione immunitaria. Sulla base della stima del rischio individuale di esposizione al morbillo, la somministrazione della seconda dose di MOR è possibile tra 12 e 15 mesi di età.

7.4 Accettazione

L'UFSP e la CFV prevedono che lo schema semplificato di vaccinazione infantile DTP_a-IPV-Hib-HBV con meno iniezioni sarà accettato positivamente dai genitori e dai medici vaccinatori. Pertanto, gli elevati tassi di copertura vaccinale non sono a rischio, anzi sono destinati a crescere (vedi capitolo 7.1).

Un potenziale rischio che può influire sull'accettazione e l'attuabilità del nuovo schema di vaccinazione è il tempo di somministrazione all'età di 12 mesi, visto che a quell'età la vaccinazione di richiamo DTP_a-IPV-Hib-HBV raccomandata si aggiunge a quella antipneumococcica e alla 2^a dose di MOR. Sebbene non vi siano motivi medici o immunologici contrari alla somministrazione simultanea di tutte e tre le iniezioni (vedi capitolo 7.3), secondo un sondaggio online condotto nel 2015 dall'UFSP e dalla CFV la maggior parte dei medici vaccinatori somministra al massimo due iniezioni per seduta; si prevede una posizione analoga da parte dei genitori. Se del caso, sarà comunque sempre possibile somministrare il 3^o vaccino in una seduta vaccinale supplementare (vedi capitolo 7.3).

Una dose di vaccino in meno per i lattanti: nuovo schema «2+1» per la vaccinazione raccomandata di base contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e l'epatite B

8. Bibliografia

- Office fédéral de la santé publique (OFSP). Couverture vaccinale des enfants âgés de 2, 8 et 16 ans en Suisse, 2014–2016. Bull OFSP 2018(24): 13–8.
- Hug S, Weibel D, Delaporte E, Gervaix A, Heininger U. Comparative coverage of supplementary and universally recommended immunizations in children at 24 months of age. The Pediatric infectious disease journal 2012;31(3): 217–20.
- Office fédéral de la santé publique (OFSP). Maladies invasives à *H. influenzae* 1988–2011. Bull OFSP 2013(37): 635–9.
- Gervaix A, Suter S. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in Geneva, Switzerland, 1976 to 1989. The Pediatric infectious disease journal 1991;10(5): 370–4.
- Desgrandchamps D, Schmid R, Zimmermann HP, Imahorn P, Kabus K, Schubiger G. Effect of conjugated PRP vaccines on the incidence of invasive diseases caused by *Haemophilus influenzae* Type B in childhood: Article in German. Schweiz Med Wochenschr 1994(124 (14)): 575–82.
- Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Recommandations pour la prévention de l'hépatite B. Directives et recommandations. Berne: OFSP, 2019.
- Office fédéral de la santé publique (OFSP). Coqueluche – Déclarations Sentinella 1991 à 2015. Bull OFSP 2016(8): 137–9.
- Heininger U, Weibel D, Richard J-L. Prospective nationwide surveillance of hospitalizations due to pertussis in children, 2006–2010. The Pediatric infectious disease journal 2014;33(2): 147–51.
- Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Recommandation pour la prévention de la coqueluche. Directives et recommandations. Berne: OFSP, 2017.
- Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. Pediatrics 1997;100(6): E10.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Vaccine scheduler: Vaccine schedules in all countries of the European Union [2019 Feb 10]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
- European Center for Disease Control (ECDC). Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination. Stockholm; 2009. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf.
- World Health Organisation. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary; 2018 [updated 2018 Oct 22; cited 2018 Dec 20]. Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary.
- WHO SAGE pertussis working group. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines 26–27. August 2014 meeting. Geneva, Switzerland; 2014. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-diphtheria.pdf.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-tetanus-rev.pdf.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Poliomyelitis. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-for-2016-poliomyelitis.pdf>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Haemophilus influenzae* – Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/haemophilus-influenzae-annual-epidemiological-report-2016.pdf>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm; 2018. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER-for-2016-pertussis.pdf>.
- ECDC. Disease data for Invasive *Haemophilus influenzae* disease: Dataset provided by ECDC based on data provided by WHO and Ministries of Health from the affected countries [2018 Dec 20]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/atlas>.
- Haut Conseil de la santé publique. Simplification du calendrier vaccinal: Rapport 21 décembre 2012; 2012. Available from: https://www.google.ch/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjeo7Kbl_PaAhWkAcAKHVpmD9k-QFggvMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2Fexplorer.cgi%2Ftelecharger%2Fhcspr20121221_simplificationcalendriervaccinal.pdf&usq=AOvVaw2EnA5ljqptlyShhcQPwJJ.
- Tiwari TSP, Wharton M (2013): Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.): Vaccines 6th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 153–66.
- Roper MH, Wassilak S, Tiwari T, Orenstein WA (2013): Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.): Vaccines 6th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 746–72.
- Silfverdal S-A, Icardi G, Vesikari T, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J et al. A Phase III random-ized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11–12 months. Vaccine 2016;34(33): 3810–6.
- Judith Mueller. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Geneva, Switzerland: EHESP for WHO SAGE pertussis working group; 2014. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf?ua=1.
- Swartz TA, Saliou P, Catznelson E, Blondeau C, Gil I, Peled T et al. Immune response to a diphtheria and tetanus toxoid administration in a three-dose diphtheria tetanus whole-cell pertussis/enhanced inactivated poliovirus vaccination schedule: a 7-year follow up. Euro-pean journal of epidemiology 2003;18(8): 827–33.
- Carlsson R-M, Claesson BA, Fagerlund E, Knutsson N, Lundin C. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. The Pediatric infectious disease journal 2002;21(6): 535–41.
- World Health Organisation. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. Weekly epidemiological record 2017(31): 417–436.
- Bisgard KM, Rhodes P, Hardy IR, Litkina IL, Filatov NN, Monisov AA et al. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: A case-control study in Russia. J Infect Dis 2000; S184–7.
- Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granström M, Blondeau C et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-*Haemophilus influenzae* type b vaccine administered at 2–4–6–13 or 3–5–12 months of age. The Pediatric infectious disease journal 1998;17(11): 1026–33.
- Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Barreto L, Podda A. Measuring protection; a case study of pertussis vaccines-Swedish Trial II: secondary non-randomized comparisons between two schedules of infant vaccination. Developments in biological standardization 1998;95: 211–20.
- European Medicines Agency. Infanrix Hexa: EPAR Product information. Annex I: Summary of product characteristics. 2008 [updated 2018 May 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information_en.pdf.
- Silfverdal SA, Assudani D, Kuriyakose S, van der Meeren O. Immunological persistence in 5 y olds previously vaccinated with hexavalent DTP_a-HBV-IPV/Hib at 3, 5, and 11 months of age. Human vaccines & immunotherapeutics 2014;10(10): 2795–8.
- Vesikari T, Silfverdal S-A, Jordanov E, Feroldi E. A Randomized, Controlled Study of DT_aP-IPV-HB-PRP-T, a Fully Liquid Hexavalent Vaccine, Administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule. The Pediatric infectious disease journal 2017;36(1): 87–93.
- Ladhani S, Slack MP, Heys M, White J, Ramsay ME. Fall in *Haemophilus influenzae* sero-type b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. Archives of disease in childhood 2008;93(8): 665–9.
- World Health Organisation (WHO). Immunological basis for immunization *Haemophilus influenzae* type b vaccines. Geneva; 2007 [2019 Feb 10]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43799/9789241596138_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- World Health Organisation. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccination Position Paper – September 2013. Weekly epidemiological record 2013(39): 413–428.
- World Health Organisation. Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. Weekly epidemiological record 2016(12): 145–168.
- Vidor E, Plotkin SA (2013): Poliovirus vaccine – inactivated. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg.): Vaccines 6th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 573–97.
- Gabbuti A, Romanò L, Blanc P, Meacci F, Amendola A, Mele A et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. Vaccines, Immunisation and Immunotherapy Based on the Fifth World Congress on Vaccines, Immunisation and Immunotherapy 2007;25(16): 3129–32.
- Avidcova M, Crasta PD, Hardt K, Kovac M. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10–11 years after primary vaccination with either three doses of hexa-valent DTP_a-HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11–12 months of age. Vaccine 2015;33(23): 2727–33.
- World Health Organisation. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. Weekly epidemiological record 2017(27): 369–392.
- van der Meeren O, Kuriyakose S, Kolhe D, Hardt K. Immunogenicity of InfanrixTM hexa administered at 3, 5 and 11 months of age. Vaccine 2012;30(17): 2710–4.
- Zepp F, Schmitt H-J, Cleebout J, Verstraeten T, Schuerman L, Jacquet J-M. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa (DTP_a-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). Expert review of vaccines 2009;8(6): 663–78.
- Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e Commissione federale per le vaccinazioni (CVF). Adattamento delle raccomandazioni per la prevenzione dell'epatite B. Boll UFSP 2019 (13): 46–49.
- Heininger U. Impfung im ersten Lebensjahr. Monatsschr Kinderheilkd 2017(165): 308–15.
- Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymic C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad[®]) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12–23-month-old infants. Vaccine 2015;33(20): 2379–86.
- Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Clinical and vaccine immunology CVI 2010;17(6): 1017–26.
- Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. Vaccine 2010;28(25): 4192–203.