



ALLEGATOB alla Dgr n. 1564 del 26 agosto 2014

PREVENZIONE DI MALATTIE INFETTIVE IN ALCUNE DELLE PIU' COMUNI CONDIZIONI DI RISCHIO: INDICAZIONI E MODALITA' OPERATIVE

(aggiornamento 2014)

Sommario

Premessa

1. AGGIORNAMENTO SU ALCUNI VACCINI	2
1.1 Vaccinoantipneumococcico	2
1.2 Vaccino antimeningococcico	5
1.3 Vaccino per Haemophilus influenzae tipo b – Hib	6
1.4 Vaccino HPV	6
1.5 Vaccino anti-Rotavirus	7
1.6 Vaccino anti-Herpes Zoster	7
1.7 Vaccino antinfluenzale.....	8
1.8 Co-somministrazione di vaccini	8
2. CONDIZIONI E SITUAZIONI DI RISCHIO.....	10
2.1 Asplenia anatomica o funzionale	11
2.2 Trapianto di midollo	13
2.3 Talassemia e Drepanocitosi	15
2.4 Patologie che comportano immunodepressione	15
2.5 Pazienti affetti da HIV	17
2.6 Pazienti con malattia renale cronica	18
2.7 Viaggiatori immunocompromessi	18
Allegato 1 – Proposta di modalità operative	19
Allegato 2 – Tabella vaccinazioni raccomandate	21
Allegato 3 – Vaccini in alcune condizioni di rischio.....	23
Allegato 4 – Informazioni per i pazienti.....	24
Allegato 5 – Medical Card	26
Bibliografia.....	27

Premessa

Le vaccinazioni per le persone con asplenia anatomica o funzionale e altri fattori di rischio sono da tempo oggetto di programmi specifici e richiedono la necessaria collaborazione di varie figure professionali: operatori di sanità pubblica, clinici ospedalieri, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta.

Nonostante ciò sono ancora documentabili basse coperture vaccinali proprio in questi gruppi che più trarrebbero beneficio da interventi vaccinali mirati, poiché maggiormente esposti a rischio di contrarre malattie invasive batteriche e/o di sviluppare complicanze gravi.

Con l'Intesa Stato-Regioni e PP AA n. 54 del 22.02.2012 è stato approvato il "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014" che pone particolare attenzione ad affiancare ai programmi vaccinali universali, programmi specifici e mirati su gruppi più vulnerabili e/o a rischio, riconoscendo l'inclusione nei LEA di tutti gli interventi di prevenzione vaccinale previsti nel Piano stesso¹.

Con nota Regionale del 9 agosto 2012, prot. 369591, è stato predisposto un documento contenente il Calendario vaccinale per la "Prevenzione delle malattie batteriche invasive nei soggetti con asplenia anatomica o funzionale e altre condizioni di rischio". Con la successiva nota regionale del 6 settembre 2013, prot. n. 373075 è stata introdotta la vaccinazione antipneumococcica 13 valente per la coorte dei soggetti 65enni.

Nell'attuale situazione epidemiologica, data la disponibilità di nuove evidenze scientifiche e di nuovi vaccini efficaci e sicuri, si rende necessario aggiornare le precedenti indicazioni regionali. Si ritiene, infatti, importante favorire l'incremento delle coperture vaccinali dei soggetti a rischio attraverso l'offerta attiva delle vaccinazioni raccomandate ai pazienti con le condizioni patologiche individuate nel PNV 2012-14¹, nel documento CNESPS² del dicembre 2013, nella nota Regionale del 9 agosto 2012, prot. 369591, nella nota Regionale n.768178/50.03.50 del 23.11.2004 e successive integrazioni.

In questo documento vengono date indicazioni sulla prevenzione di malattie infettive in alcune condizioni di rischio in base alla letteratura attualmente disponibile; successivi aggiornamenti e approfondimenti saranno effettuati a seguito di nuove evidenze scientifiche.

AGGIORNAMENTO SU ALCUNI VACCINI**1.1 Vaccino antipneumococcico**

Sono attualmente disponibili due formulazioni del vaccino antipneumococcico:

- vaccino coniugato 13 valente (PCV13), contiene gli antigeni di 13 sierotipi, conferisce una protezione prolungata, crea una popolazione di linfociti responsabili della memoria immunologica a lungo termine e dell'effetto booster. È indicato per i bambini da 6 settimane di vita (generalmente 2° mese di vita), adolescenti e adulti. Il numero di somministrazioni dipende dall'età del bambino, mentre per l'adulto è prevista una dose singola.
- vaccino polisaccaridico 23 valente (PPV23), contiene gli antigeni di 23 sierotipi, non conferisce una memoria immunologica e mostra una riduzione degli anticorpi circolanti con dosi ripetute (mancato effetto booster). È indicato per i soggetti a partire dall'età ≥ 2 anni. È prevista un'unica dose tranne in casi particolari in cui è indicata la rivaccinazione (vedere più avanti nel testo). Gli antigeni contenuti nel vaccino coprono circa il 90% dei sierotipi responsabili di malattia invasiva.

Considerate le caratteristiche dei due vaccini, l'utilizzo della schedula sequenziale trova il razionale nell'obiettivo di assicurare, nei soggetti ad alto rischio, la maggior protezione possibile.

Per i **soggetti ad alto rischio** si raccomanda il seguente schema:

- Se non è mai stato vaccinato: nel caso si preveda la somministrazione di entrambi i preparati, il vaccino coniugato va somministrato per primo^{15,16,17} con un intervallo di almeno 8 settimane tra l'ultima dose di PCV13 e quella di PPV23^{10,14}, secondo alcuni studi fino ad un anno.
- Se ha effettuato una o più dosi di PPSV23: nel caso in cui sia stato somministrato per primo il vaccino polisaccaridico è consigliabile attendere almeno un anno prima di somministrare il vaccino coniugato. Recenti studi, infatti, hanno descritto una ridotta risposta anticorpale nei soggetti che ricevono il vaccino antipneumococcico coniugato come booster dopo iniziale vaccinazione con vaccino polisaccaridico 23-valente¹⁸.

Per i **nuovi nati** con fattori di rischio occorre tener presente che nelle patologie che determinano immunodepressione e nei gravi prematuri (nati prima della 32^o settimana di gestazione), è consigliabile un calendario a 4 dosi (prime 3 a distanza di 2 mesi una dall'altra più una dose booster tra il 12^o e il 15^o mese)¹⁹.

Nei soggetti ad alto rischio della **fascia di età 12-59 mesi**, si somministrano 2 dosi con un intervallo di almeno 2 mesi.

È consigliata la somministrazione di almeno una dose di PCV13 nei soggetti a rischio vaccinati in precedenza con vaccino 7 valente (PCV7).

Rivaccinazione con PPSV23

La letteratura internazionale indica una singola rivaccinazione non prima di tre anni nei bambini sotto i 10 anni e non prima di cinque anni nelle altre fasce d'età^{19,20}. Non sono raccomandate rivaccinazioni multiple di questo vaccino visto l'insufficienza di dati relativamente ai benefici clinici, al grado e durata della protezione, alla sicurezza e tollerabilità del vaccino²¹ e alla possibilità di induzione di tolleranza e iporesponsività dopo ripetute esposizioni ad antigene polisaccaridico^{15, 16, 22, 23}

In base ai dati di letteratura^{38,40} una seconda dose di vaccino polisaccaridico PPSV23 va effettuata solo per le seguenti patologie:

- asplenia chirurgica o funzionale, compresa l'anemia a cellule falciformi;
- infezione da HIV;
- altre condizioni di immunocompromissione, riportate nell'Allegato 2.

Per completezza si riportano nella Tabella 1 le condizioni di rischio per tutte le età per la malattia invasiva pneumococcica (MIP), indicate nel Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-14¹, nel documento del CNESPS del dicembre 2013² e in letteratura³:

Tab. 1 – Condizioni di rischio per malattia invasiva pneumococcica (MIP)

Condizioni	Rischio uniforme: Vaccinazione raccomandata a tutti	Rischio eterogeneo: Valutare la necessità della vaccinazione per singolo caso
Condizioni di rischio molto elevato		
- Asplenia anatomica o funzionale	X	
- Emoglobinopatie (in particolare anemia falciforme e talassemia in quanto causa di asplenia funzionale);	X	
- Perdite di liquor cerebrospinale da cause congenite o acquisite	X	
- Immunodeficienza acquisita (compreso HIV/AIDS)	X	
- Deficit di Linfociti B	X	
- Trapianto di midollo osseo	X	
- Trapianto di organi	X	
- Leucemie, linfomi, mieloma multiplo	X	
Condizioni con rischio elevato		
- Portatori di impianto cocleare	X	
- Età > 65 anni	X	
- Immunodeficienza primaria come deficit linfociti T o deficit del complemento (tranne deficit di linfociti B)		X
- Neoplasie di organi solidi		X
- Cirrosi ed altre epatopatie croniche		X
- Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica		X
- Persone senza-tetto e tossico-dipendenti		X
Condizioni con rischio moderato		
- Immunosoppressione iatrogena (esclusi trapianto d'organo)		X
- Diabete mellito (in particolare in labile compenso o complicato)		X
- Malattia celiaca		X
- Malattie polmonari croniche, insufficienza respiratoria		X
- Persone che hanno avuto polmonite o malattia invasiva pneumococcica		X
- Cardiopatie croniche (in particolare patologie congenite con cianosi e insufficienza cardiaca)		X
- Alcolismo		X
- Tabagismo		X
- Individui con aumentato rischio per il tipo di lavoro (laboratoristi, saldatori)		X

1.2 Vaccino antimeningococcico

Sono attualmente disponibili tre formulazioni:

- vaccino antimeningococco C coniugato, indicato per tutti i bambini a partire dai 2 mesi di età. Il numero di somministrazioni dipende dall'età del soggetto.
- vaccino antimeningococco tetravalente (A-C-W-Y135) coniugato, indicato per i soggetti di età ≥ 1 anno²⁴, adolescenti e adulti a rischio. Nella scheda tecnica, per la prima vaccinazione, è indicata una sola dose. Tuttavia per i soggetti ad alto rischio di malattia invasiva batterica (MIB), le evidenze scientifiche suggeriscono la necessità di una schedula a due dosi di vaccino come ciclo primario, a distanza di 8 settimane l'una dall'altra, in quanto una singola dose non conferisce una protezione adeguata²⁵ e una seconda dose potrebbe essere più efficace e migliorare la risposta a lungo termine. E' inoltre indicata una dose booster dopo 5 anni.
- Vaccino antimeningococco B, proteico, basato sulla "reverse vaccinology". E' indicato per i soggetti di età pari o superiore a 2 mesi di vita e raccomandato per gli stessi soggetti a rischio a cui è offerto il vaccino quadrivalente. Va somministrato secondo il calendario riportato in Tab 2. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate e non sono disponibili dati in adulti di età pari o sopra i 50 anni^{27,34}.

Come per gli altri vaccini contro i batteri capsulati, per le migliori caratteristiche di immunogenicità, i prodotti coniugati sono preferibili ai prodotti polisaccaridici.

Nei bambini ad alto rischio con età da 2 a 12 mesi può essere utilizzato il vaccino antimeningococco C coniugato somministrando due dosi a distanza di almeno 8 settimane seguite da due dosi di vaccino tetravalente dopo il compimento dell'anno di vita a distanza di almeno 8 settimane.

Il vaccino antimeningococcico quadrivalente coniugato per i soggetti > 1 anno ad alto rischio di MIB, in base alle evidenze scientifiche, necessita di una schedula a due dosi come ciclo primario, a distanza di 8 settimane l'una dall'altra.

L'utilizzo invece di vaccino tetravalente coniugato al di fuori dell'età indicata in scheda tecnica (per i bambini di età inferiore a 1 anno) è off label e la scelta va motivata, condivisa con l'utente e registrata²⁶. In questo caso, dopo i 2 mesi di età, vanno effettuate tre dosi distanziate di 8 settimane, e una dose tra il 12esimo e il 23esimo mese distanziata da 8 settimane dalla dose precedente^{36,19}.

Nelle persone ad alto rischio con asplenia anatomica o funzionale, deficit di componenti del complemento (C5-C9, properidina, fattore H o fattore D) è indicata una dose booster di vaccino quadrivalente coniugato ogni 5 anni²⁸

La valutazione di quale prodotto somministrare deve tener conto dell'epidemiologia dei sierotipi circolanti causa di malattia invasiva. In Italia e in generale nella regione europea le malattie invasive sono prevalentemente sostenute dai sierotipi B e C; negli ultimi anni è inoltre segnalato un aumento dei casi ricondotti al sierotipo Y.

Nelle persone con patologie a rischio che hanno già eseguito una prima dose di antimeningococco C coniugato è opportuno somministrare due dosi di vaccino tetravalente coniugato a distanza di almeno 8 settimane.

L'epidemiologia delle MIB da meningococco evidenzia la rarità di casi in l'età avanzata: gli studi sull'efficacia dei vaccini quadrivalenti riportati in scheda tecnica riguardano persone fino ai 55/65 anni di età; tuttavia non sono riportate controindicazioni esplicite al di sopra di tali età.

Tab. 2: Quadro riassuntivo della posologia per il vaccino antimeningococco B^{27,34}.

Gruppo di età	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi	Richiamo
Lattanti di età compresa tra 2 e 5 mesi	tre dosi con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi	non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 23 mesi
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi	due dosi	non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi	due dosi	non meno di 2 mesi	Sì, una dose nell'intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	due dosi	non meno di 2 mesi	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo
Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti	due dosi	non meno di 1 mese	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo

Le condizioni ad alto rischio riconosciute dalla letteratura internazionale (vedi anche Allegato 2) per cui è raccomandata la somministrazione di vaccino anti-meningococco sono:

- asplenia anatomica e funzionale (compresa quella da emoglobinopatie)
- deficit di complemento e properdina
- immunodeficienze congenite e acquisite (compreso HIV)
- trapianto di midollo osseo

1.3 Vaccino per Haemophilus influenzae tipo b – Hib

Il vaccino attualmente disponibile è coniugato, ed è indicato per i bambini da 6 settimane a 5 anni di età, in quanto gli studi hanno riguardato l'età di massima incidenza della malattia. È disponibile in formulazione singola o variamente combinata con altri vaccini.

E' sufficiente una sola dose e non sono previsti richiami¹¹, tranne in caso di trapianto di midollo (vedere più avanti nel testo).

Il vaccino è indicato a qualsiasi età (off label) nei soggetti con asplenia anatomica e funzionale o affetti da patologie quali deficit di complemento, leucemie, infezione da HIV, drepanocitosi, in quanto a maggior rischio di infezioni da germi capsulati, se non vaccinati nell'infanzia²⁰. Altre condizioni di rischio (es l'impianto di protesi cocleari) sono riportate in alcune indicazioni internazionali anche se non sono disponibili evidenze consolidate sulla necessità ed efficacia della vaccinazione. Si suggerisce in tali casi di rapportarsi sempre con lo specialista che ha in cura la persona.

1.4 Vaccino HPV

Esistono due diverse formulazioni del vaccino per protezione contro i tumori correlati all'infezione da HPV:

- vaccino bivalente, contro sierotipi di HPV 16 e 18;

- vaccino quadrivalente, contro sierotipi di HPV 6, 11, 16 e 18; protegge anche dai sierotipi responsabili del 90% dei condilomi.

La vaccinazione è indicata per adolescenti sopra i 9 anni di età e non sono previsti richiami.

Nei ragazzi **tra i 9 e i 13 anni** (14 anni per il vaccino bivalente) è indicata una schedula a 2 dosi, a distanza di 6 mesi tra le due ed entro 1 anno deve essere concluso il ciclo.

A partire dai 14 anni lo schema di somministrazione consigliato è a 3 dosi a distanza di 2 e 6 mesi dalla prima somministrazione (per il vaccino bivalente la seconda somministrazione dovrebbe essere effettuata ad 1 mese dalla prima) e il ciclo deve essere concluso entro 1 anno.

Il vaccino è indicato nei soggetti HIV positivi per il rischio aumentato di sviluppare tumori correlati a questa infezione³³.

1.5 Vaccino anti-Rotavirus

Il vaccino si somministra per via orale e ci sono due diverse formulazioni:

- vaccino monovalente, a 2 dosi, a partire dalle 6 settimane di vita e da concludersi entro le 24 settimane di vita, con intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi;
- vaccino pentavalente, a 3 dosi, a partire dalle 6 settimane di vita e da concludersi entro le 32 settimane di vita con intervallo di almeno 4 settimane tra le dosi.

La vaccinazione è offerta per le seguenti condizioni di rischio:

- bambini immunodepressi, con l'eccezione dell'immunodeficienza severa combinata (SCID) per il rischio di diarrea e gravi gastroenteriti. Sebbene il vaccino sia un virus vivo attenuato, il beneficio della vaccinazione può superare il rischio nelle altre forme di immunodepressione. In particolare è stato eseguito uno studio in bambini con HIV che non ha evidenziato effetti collaterali rispetto al placebo, perciò in bambini HIV positivi è consigliata la vaccinazione;
- prematuri, posto che il periodo di gestazione sia stato della durata di almeno 25 settimane. È importante che i neonati prematuri ricevano la vaccinazione secondo la schedula vaccinale;
- bambini con patologie rilevanti per i quali un'infezione può rappresentare un rischio di complicanze gravi (cardiopatie, nefropatie).

1.6 Vaccino anti-Herpes Zoster

È autorizzato per l'immunizzazione di soggetti di età pari o superiore ai 50 anni⁴⁸.

Si somministra una singola dose per via sottocutanea, la necessità di una seconda dose non è attualmente nota. Non è indicato per la prevenzione dell'infezione primaria da varicella e non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

È raccomandato³¹ in pazienti di età tra i 50 e 59 anni che hanno già avuto la varicella o sono stati precedentemente vaccinati:

- devono sottoporsi a trapianto di midollo o di organi solidi (più di un mese prima del trapianto) e che non siano in condizioni di immunosoppressione;
- sono affetti da malattie infiammatorie croniche in trattamento con basse dosi di farmaci immunosoppressivi.

1.7 Vaccino antinfluenzale

I vaccini attualmente autorizzati in Italia sono:

- vaccino split, contenente virus influenzali frammentati;
- vaccino a subunità, contenente solo gli antigeni di superficie, emoagglutinina e neuroaminidasi;
- vaccino adiuvato, contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59);
- vaccino virosomiale, contenente gli antigeni di superficie emoagglutinine e neuroaminidasi legati a virosomi come sistema carrier/adiuvante (attualmente non disponibile);
- vaccino intradermico, vaccino split, a somministrazione intradermica.

Il vaccino viene somministrato annualmente sia per la protezione dalla malattia, sia perché rappresenta un fattore di rischio per infezioni batteriche secondarie.

Il vaccino è raccomandato per tutte le persone sopra i 65 anni e offerto attivamente e gratuitamente a tutti i soggetti che per le loro condizioni personali siano a maggior rischio di complicanze (circolare ministeriale annuale). I dosaggi sono riportati nella Tabella 3.

1.8 Co-somministrazione di vaccini

Vaccino antipneumococco 13 valente (PCV13): Le schede tecniche ad oggi disponibili ne riportano la possibilità di co-somministrazione con tutti i vaccini previsti per l'infanzia fino a 5 anni, in formulazione monovalente o in combinazione. Per la fascia d'età 6 - 49 anni non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini, mentre è possibile la co-somministrazione con il vaccino antinfluenzale per i soggetti con età maggiore o uguale a 50. Circa la somministrazione simultanea con il vaccino antimeningococco quadrivalente coniugato, i dati attualmente disponibili, come riportato nelle schede tecniche, non sono sufficienti e, vista la mancanza di evidenze a riguardo, è preferibile evitare la loro co-somministrazione

Vaccino antimeningococco quadrivalente (Menveo): Dalla scheda tecnica risulta che può essere somministrato con vaccino Tdap e HPV quadrivalente, mentre non è stata studiata la somministrazione concomitante con altri vaccini, in particolare se vaccini vivi, per cui si sconsiglia la co-somministrazione, esclusi casi di assoluta necessità. Alcuni studi tuttavia hanno dimostrato la possibilità di co-somministrare Menveo con vaccini antipneumococchi coniugati (PCV7, PCV10, PCV13) e con vaccini contenenti l'Emofilo B e che la co-somministrazione non influisce sulla risposta immunitaria^{42, 43, 44, 45, 46}.

Vaccino antimeningococco quadrivalente (Nimenrix): è riportata la possibilità di co-somministrazione con vaccini per Epatite A, MPR e MPRV, PCV10 e vaccini non adiuvati per l'influenza stagionale. Può essere somministrato anche contemporaneamente con vaccini combinati per DTPa nel secondo anno di vita, incluse le combinazioni di vaccini DTPa con Epatite B, Polio inattivato o Hib.

Vaccino antimeningococco B (Bexsero): la scheda tecnica riporta la possibilità di co-somministrazione con uno qualsiasi dei seguenti antigeni vaccinali, sia come vaccino monovalente o combinato: difterite, tetano,

pertosse acellulare, Haemophilus influenzae di tipo b, poliomielite inattivato, epatite B, pneumococcico eptavalente coniugato, morbillo, parotite, rosolia e varicella.

In caso di co-somministrazione è segnalato un aumentato rischio di febbre e dolorabilità in sede di iniezione. È in fase di studio la possibilità di somministrazione con altri vaccini antimeningococco. Alla luce delle attuali conoscenze, in caso di necessità, si può valutare la possibilità di co-somministrare questi vaccini, non esistendo una reale controindicazione²⁷.

Vaccino anti-Herpes Zoster (Zostavax) può essere co-somministrato con il vaccino antinfluenzale inattivato, con iniezioni separate ed in siti diversi di iniezione. Non deve essere invece co-somministrato con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente in quanto uno studio clinico sull'uso concomitante ha mostrato la riduzione dell'immunogenicità del vaccino per Herpes Zoster. Non sono attualmente disponibili dati relativi alla co-somministrazione con altri vaccini.

Tab. 3. Schema riassuntivo delle modalità di somministrazione nei gruppi a rischio dei vaccini illustrati

VACCINO	DOSAGGIO	RICHIAMI	NOTE
Antipneumococco	<p>Bambini di età <2 anni: Vaccino coniugato PCV13 con schedula vaccinale in base all'età Completare la schedula con PPSV23 dopo i 2 anni di età</p>	<p>Il vaccino coniugato non prevede richiami oltre 2 anni di età.</p> <p>Il vaccino polisaccaridico prevede, nei soggetti a rischio, un richiamo dopo 3 anni nei bambini fino a 10 anni e dopo 5 anni nei soggetti di età >10 anni. E' raccomandato non somministrare più di due dosi di PPSV23 nell'arco della vita</p>	<p>- Somministrare prima il vaccino coniugato e dopo almeno 8 settimane il vaccino polisaccaridico 23 valente. - Se si somministra prima il vaccino polisaccaridico è consigliabile attendere almeno un anno prima di somministrare il vaccino coniugato</p>
	<p>Bambini di età ≥ 2 anni e adulti (vaccinati in precedenza con PCV7 o non vaccinati): - 1 dose di vaccino coniugato PCV13 - 1 dose di vaccino polisaccaridico 23 valente</p>		
Antimeningococco	<p>Bambini di età <1 anno: - Vaccino anti-meningococco C coniugato con schedula vaccinale in base all'età, completare la schedula con 2 dosi di vaccino tetravalente dopo l'anno di vita oppure vaccino tetravalente coniugato (off label*)</p>	<p>I soggetti a rischio devono ricevere due dosi di vaccino coniugato come ciclo primario</p> <p>Per le persone ad alto rischio con asplenia anatomica o funzionale, deficit persistente del complemento (C5, C9, properidina, fattore D), è indicata una dose booster ogni cinque anni del vaccino tetravalente coniugato</p>	<p>Le due dosi vanno somministrate con un intervallo di 8 settimane l'una dall'altra</p>
	<p>Bambini di età ≥1 anno, adolescenti e adulti: - 2 dosi di vaccino tetravalente coniugato</p>	<p>Per il vaccino antimeningococco B per soggetti > 2 anni non è</p>	

	Bambini, adolescenti e adulti: - Antimeningococco B, dosi secondo l'età (tab. 2)	stata ancora stabilita la necessità di un richiamo	
Anti- Haemophilus Influenzae	Bambini di età <2 anni: Schedula vaccinale in base all'età	Attualmente non raccomandati	
	Bambini di età ≥2 anni e adulti: Una dose singola di vaccino		
Anti HPV	Età tra i 9 e i 13 anni (14 anni per il vaccino bivalente): 2 dosi a distanza di 6 mesi Dai 14 anni (dai 15 per il bivalente): 3 dosi. Ciclo vaccinale: - quadrivalente: a 0, 2, e 6 mesi. - bivalente: a 0, 1 e 6 mesi.	Non sono previsti richiami	Per entrambi il ciclo vaccinale deve essere concluso entro 1 anno.
Anti-Rotavirus	Bambini a partire dalle 6 settimane e non oltre le 12 settimane di vita: <u>Vaccino monovalente:</u> 2 dosi distanziate di 4 settimane <u>Vaccino pentavalente:</u> 3 dosi distanziate di 4 settimane.	Non sono previsti richiami	Per il <u>vaccino monovalente</u> il ciclo vaccinale va completato entro le 16 settimane di vita (non oltre le 24 settimane). Per il <u>vaccino pentavalente</u> il ciclo va completato entro le 20-22 settimane di vita (non oltre le 32 settimane)
Anti - Herpes Zoster	Dai 50 anni di età⁴⁸ : 1 dose	Non è attualmente nota la necessità di una seconda dose	
Antiinfluenzale	Bambini di età >6 mesi e <36 mesi: 1/2 dose Bambini di età >36 mesi e adulti: 1 dose In caso di prima vaccinazione, nei soggetti fino a 9 anni somministrare due dosi a distanza di 4 settimane Il vaccino intradermico può essere somministrato agli adulti ≥18 anni	Annuale	La vaccinazione è consigliata per evitare infezioni batteriche secondarie

**in attesa di modifica della scheda tecnica: prima dell'anno si somministrano 2 dosi di vaccino a distanza di almeno 8 settimane e una dose al 12esimo mese e una dose entro il 23esimo mese^{19,26}.*

CONDIZIONI E SITUAZIONI DI RISCHIO

2.1 Asplenia anatomica o funzionale

La **milza** è un organo linfoide secondario, le cui caratteristiche e funzioni principali sono schematizzate in:

funzione:	area e struttura anatomica:
<ul style="list-style-type: none"> • filtraggio meccanico del sangue con rimozione di: <ul style="list-style-type: none"> ○ globuli rossi senescenti e con corpi inclusi (corpi di Howell-Jolly, corpi di Heinz. nuclei) ○ germi e batteri capsulati ○ elementi ricoperti di anticorpi e batteri opsonizzati • riserva di monociti 	<p>polpa rossa: organo reticoloendoteliale costituito da macrofagi e da granulociti che rivestono gli spazi vascolari (cordoni sinusoidali)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • controllo delle infezioni attraverso l'attivazione della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata 	<p>polpa bianca: organo linfoide formato da manicotti linfatici periarteriosi e da centri germinativi</p>

Altre funzioni sono rappresentate da:

1. produzione di opsonine, properdina e tuftsina
2. funzione ematopoietica prenatale
3. riserva di globuli rossi, piastrine e altre cellule ematiche e ferro.

L'assenza della milza, anatomica (congenita o chirurgica) o funzionale (secondaria a patologie quali ad esempio anemia a cellule falciformi, talassemia major, trombocitemia essenziale o malattie linfoproliferative ecc) non compromette la possibilità di vita, ma espone l'individuo ai rischi legati alle mancate funzioni dell'organo.

Una delle conseguenze più rilevanti della perdita della funzione splenica è l'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche invasive^{4,5,6,7}, dovuta a:

- mancata rimozione dal circolo ematico dei batteri,
- mancata processazione e presentazione dell'antigene da parte delle cellule presentanti l'antigene
- deficit di produzione di IgM e di anticorpi diretti contro antigeni T-indipendenti, quali i component,i polisaccaridici della capsula batterica,
- ridotto livello di opsonine e tuftsina con diminuzione dell'attività del complemento^{8,9}.

Nei soggetti asplenicici il rischio di sepsi fulminante è elevato (12.6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale) con un'incidenza fino al 2% e una mortalità del 50%⁹; è maggiore nei bambini più giovani e nei primi 2 anni post splenectomia, ma persiste per tutta la vita^{8,10,11} con un'incidenza media complessiva di circa il 5%⁶. In realtà l'incidenza è notevolmente influenzata da fattori come età e malattie di base.

Gli agenti eziologici più frequentemente in causa sono: *Streptococcus pneumoniae* (70% dei casi), *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* (20-25% dei casi) (10-11). Più raramente sono coinvolti: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella* e altri batteri (6-7).

A. Profilassi immunologica attiva

La profilassi immunologica attiva deve essere offerta a tutti i soggetti affetti da asplenia anatomica o funzionale.

a) Tempi di somministrazione

In caso di splenectomia chirurgica, per garantire il prima possibile la protezione del soggetto con una migliore risposta immunitaria i tempi indicati per la somministrazione dei vaccini sono^{8,10,11,14}:

Splenectomia elettiva	Completare lo schema vaccinale 4-6 settimane prima dell'intervento. In caso di necessità tale intervallo può essere ridotto a 2 settimane Iniziare la profilassi antibiotica subito dopo l'intervento.
Splenectomia di emergenza	Iniziare la somministrazione dei vaccini indicati almeno 2 settimane dopo l'intervento o appena le condizioni del paziente lo permettono, per una migliore risposta immune al vaccino. Iniziare immediatamente la profilassi antibiotica.
Altri casi	Iniziare la somministrazione dei vaccini previsti il prima possibile dopo la diagnosi ⁸ .

Al momento attuale la letteratura evidenzia che la risposta anticorpale è migliore seguendo lo schema riportato (Shatz et al., 1998). Nei casi in cui non fosse possibile rispettare tali intervalli, è comunque preferibile vaccinare appena possibile, anche se la risposta immunitaria potrebbe essere meno soddisfacente. Sono tuttavia in corso ulteriori studi di approfondimento sui tempi e modalità di somministrazione dei vaccini.

b) Vaccini

Le formulazioni dei vaccini coniugati sono più vantaggiose rispetto a quelle dei polisaccaridi per:

- induzione della memoria immunologica;
- riduzione dei portatori nasofaringei dei sierotipi vaccinali;
- maggiore efficacia contro i sierotipi più frequentemente coinvolti nelle sindromi invasive e in quelle non invasive come la polmonite non batteriemiche e l'otite media⁴.

Sono raccomandati il **vaccino antipneumococco, antimeningococco, antiemofilo**.

Per quanto riguarda la prevenzione delle malattie meningococciche invasive, data la situazione epidemiologica attuale e trattandosi di soggetti ad alto rischio è opportuno somministrare il vaccino antimeningococco tetravalente coniugato e il vaccino antimeningococco B, proteico.

Per il vaccino antimeningococco B è indicato eseguire il ciclo completo e dosi di richiamo secondo l'età (Vedere Tab. 2 per indicazioni vaccinali).

Relativamente al **vaccino antinfluenzale**, anche se i soggetti con asplenia non sono a maggior rischio di infezioni virali, è comunque indicata la somministrazione di una dose annuale in quanto l'influenza rappresenta un fattore di rischio per infezioni batteriche secondarie²⁰.

Nell'Allegato 1 è riportato uno schema sulle modalità operative per il personale degli ambulatori vaccinali.

B. Antibiotico profilassi

La profilassi antibiotica ai soggetti asplenicici è raccomandata a prescindere dallo stato vaccinale, anche se, al momento attuale, vi sono linee guida diverse sulla durata della profilassi.

In generale la profilassi antibiotica deve essere considerata, per tutti i soggetti, per un periodo limitato (1 o 2 anni) dopo splenectomia e, per tutti i bambini, fino ad una determinata età (5 o 16 anni) e comunque per almeno 2 anni dopo la diagnosi di splenectomia^{9,11,14}.

C. Raccomandazioni particolari

Viaggi internazionali

I soggetti asplenicici non hanno maggior rischio di contrarre la malaria, ma in caso di infezione hanno un maggior rischio di sviluppare una forma grave di malattia. Pertanto in caso di viaggio in zone endemiche va attentamente valutato il tipo di soggiorno, prescritta appropriata profilassi antimalarica e particolarmente raccomandate le misure di profilassi comportamentale per evitare le punture di insetto.

Procedure sanitarie invasive (dentarie e chirurgiche)

I soggetti asplenicici, in caso di procedure dentarie o interventi chirurgici, devono informare gli operatori sanitari del loro stato, perché possa essere attentamente valutata l'opportunità di prescrivere la profilassi antibiotica.

Morso di zecca

In caso di esposizione alla puntura della zecca i pazienti devono essere sensibilizzati ad effettuare ispezioni accurate del proprio corpo per la ricerca del parassita e ricorrere prontamente al medico curante in caso di sintomatologia anche aspecifica (febbre, astenia, anemia emolitica...).

Morsi di animali

Anche in caso di morsi minori (lievi) di animali è comunque consigliabile la profilassi antibiotica.

Febbre e malattie acute intercorrenti

I pazienti con asplenia devono essere sensibilizzati a rivolgersi prontamente al medico curante in caso di febbre, anche non elevata, e altra sintomatologia aspecifica⁹.

D. Medical Card dello splenectomizzato

Come per molte altre patologie è consigliabile che i pazienti asplenicici siano adeguatamente informati rispetto alla loro condizione di rischio (vedere Allegato 4). È opportuno inoltre che siano in possesso di una specifica medical card (vedere Allegato 5) che certifichi la loro condizione, indispensabile in caso di intervento sanitario di urgenza in cui il paziente stesso non sia in grado di informare direttamente il personale di soccorso^{8,10}.

Trapianto di midollo

I soggetti che vengono sottoposti a trapianto di midollo si trovano in una condizione di immunosoppressione dovuta ai farmaci somministrati per la preparazione al trapianto e per la prevenzione o il trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite (Graft versus host disease – GVHD). In alcuni casi la condizione di immunodepressione è aggravata dalla patologia di base che ha richiesto il trapianto.

Il trapianto di cellule emopoietiche comporta l'ablazione del midollo osseo seguito dal reimpianto delle cellule proprie del paziente o del donatore. I titoli anticorpali delle malattie prevenibili con vaccini (poliomielite, tetano, morbillo, parotite, rosolia e da batteri capsulati) nei soggetti trapiantati diminuiscono in 1-4 anni, se non sono rivaccinati.

I trapiantati di tutte le età, inoltre, presentano un rischio più elevato nei confronti di alcune malattie prevenibili con vaccino, comprese le infezioni causate da batteri capsulati.

In questi soggetti, pertanto, le vaccinazioni vanno praticate indipendentemente dallo stato vaccinale o immunitario che il paziente aveva conseguito precedentemente al trapianto.

In caso di trapianto allogenico, la vaccinazione del donatore con una singola dose di ciascuno dei tre vaccini coniugati contro le malattie batteriche invasive alcuni mesi prima della donazione migliora la risposta immunitaria del trapiantato che viene successivamente vaccinato²⁹.

Di norma le vaccinazioni con vaccini inattivati vanno iniziate a partire dal 6° mese dopo il trapianto.

E' raccomandata la somministrazione di 3 dosi di vaccino **antipneumococco** coniugato (PCV13) ad intervalli di due mesi una dall'altra, iniziando 3-6 mesi dopo il trapianto, seguita, dopo 12 mesi dal trapianto da 1 dose di vaccino polisaccaridico (PPSV23), che deve essere valutata sul singolo paziente con lo specialista ematologo e comunque in assenza di GvHD. La somministrazione di una 4° dose di PCV13 dopo 12 mesi dalla 3° dose potrebbe migliorare il tasso di risposta anticorpale nei pazienti con Graft versus Host Disease (GvHD) cronica che sono meno responsivi al vaccino PPSV23.

Per il vaccino **anti-haemophilus influenzae** è indicata la somministrazione di 3 dosi ad intervalli di 2 mesi, iniziando 6 mesi dopo il trapianto, indipendentemente dallo stato vaccinale pregresso.

Come emerge dalla letteratura e da protocolli internazionali i trapiantati di midollo (e le persone affette da HIV) devono ricevere, 6-12 mesi dopo il trapianto, una schedula a due dosi di vaccino **anti-meningococco tetravalente coniugato**, in quanto la somministrazione della seconda dose potrebbe essere efficace nel raggiungere livelli di anticorpi circolanti più alti e nel migliorare la memoria immunologica.

Per il vaccino **antimeningococco B** è indicato eseguire il ciclo completo e dosi di richiamo secondo l'età (Vedere Tab. 2 per indicazioni vaccinali).

Una dose di vaccino **anti-influenzale** deve essere somministrata annualmente al paziente, per tutta la vita; può essere effettuata, se necessario, a partire dal 4° mese dopo il trapianto, ma in questo caso va presa in considerazione la somministrazione di una seconda dose dopo almeno 4 settimane.

Visto che il recupero dell'efficienza del sistema immunitario può avvenire in tempi anche significativamente diversi da paziente a paziente e talvolta può richiedere più di 6 mesi, si consiglia di rapportarsi sempre con lo specialista ematologo che ha in cura la persona per stabilire il momento migliore per iniziare il calendario vaccinale.

Inoltre per questi soggetti dovrà essere prevista la somministrazione degli altri vaccini in calendario, rispettando i tempi minimi indicati^{29,30}. In particolare, 6-12 mesi dopo il trapianto, saranno somministrate: 3 dosi di vaccino anti tetano/difterite/pertosse; 3 dosi di vaccino anti-epatite B; 3 dosi di anti-polio (IPV); 3 dosi di HPV. Ai soggetti sieronegativi si somministrano i seguenti vaccini vivi e attenuati se non sussiste una condizione di immunodepressione: 2 dosi di vaccino MMR 24 mesi dopo il trapianto e 8-11 mesi dopo l'eventuale somministrazione di immunoglobuline; 2 dosi di vaccino anti-varicella, 24 mesi dopo il trapianto e 8-11 mesi dopo l'eventuale somministrazione di immunoglobuline³¹.

Si sottolinea che in caso di GvHD i vaccini vivi non devono essere somministrati.

2.2 Talassemia e Drepanocitosi

La talassemia è un'emoglobinopatia dovuta a una mutazione genetica che determina un deficit della biosintesi della catena globinica stessa. In questa patologia la vita media dei globuli rossi è inferiore al normale provocando di conseguenza ad una iperfunzione e ipertrofia della milza.

La drepanocitosi è una emoglobinopatia strutturale in cui i globuli rossi circolanti in condizioni di ipossiemia acquistano una forma alterata (a mezzaluna o falce). Tali anomalie provocano imprevedibili episodi di distruzione eritrocitaria prematura (anemia emolitica) a causa della distruzione degli elementi anomali effettuata dalla milza con conseguente splenomegalia.

Gli elementi alterati inoltre possono causare vaso-occlusione microvascolare provocando ischemia tissutale e danneggiamento degli organi (tra cui l'infarto splenico)⁴⁷.

A seconda delle manifestazioni cliniche, le persone che sono affette da queste patologie possono essere:

- persone da sottoporre a splenectomia;
- persone già splenectomizzate;
- persone che non devono eseguire la splenectomia.

Per chi deve essere sottoposto a splenectomia, si seguono le indicazioni in merito ai pazienti splenectomizzati.

Agli adulti precedentemente splenectomizzati che avessero eseguito, prima dell'intervento, solo dosi di PPSV23 e PCV7, sarà necessario offrire una dose di PCV13 più un richiamo di PPSV23 dopo 5 anni dalla prima (se non erano state eseguite in precedenza 2 dosi); per quanto riguarda il meningococco, chi avesse eseguito in precedenza il vaccino tetravalente polisaccaridico non coniugato o solo Men C coniugato, dovrà eseguire due dosi di tetravalente coniugato a distanza di almeno 8 settimane. In questo caso è consigliato inoltre una dose booster ogni 5 anni.

In caso di pazienti con talassemia che non devono essere splenectomizzati, se non sono mai stati vaccinati o se hanno ricevuto solo PPSV23 o PCV7 dovranno ricevere una dose di PCV13 (seguita da una sola dose di PPSV23 se non eseguita in precedenza). È raccomandata anche la vaccinazione per Hib (se non è stato vaccinato precedentemente).

Bambini con diagnosi prenatale di drepanocitosi dovranno eseguire PCV13 e Hib come da calendario e due dosi di vaccino antimeningococco C coniugato o Men tetravalente coniugato (off label per età inferiore a 1 anno) a distanza di almeno 8 settimane, seguite da due dosi di vaccino tetravalente coniugato dopo il compimento dell'anno di vita con un intervallo di almeno 8 settimane. Dovranno eseguire inoltre una dose di PPSV23 dopo i 24 mesi.

2.3 Patologie che comportano immunodepressione

Le persone alle quali è riconosciuta una patologia il cui decorso comporti un interessamento del sistema immunitario andrebbero sottoposte a profilassi immunologica attiva contro le malattie batteriche invasive il più presto possibile dopo che è stata posta la diagnosi. Analogamente, le persone in attesa di trapianto di organo solido andrebbero vaccinate prima di essere sottoposte al trapianto.

Le persone che hanno necessità di iniziare un trattamento immunosoppressivo (chemioterapia, cortisonici, anticorpi monoclonali o radioterapia) seguono lo stesso calendario previsto per la splenectomia, quindi andrebbero vaccinate da 4 a 6 settimane prima o, se non è possibile, fino a 2 settimane prima dell'inizio della terapia.

Nei casi nei quali non fosse possibile rispettare tali intervalli, la vaccinazione dovrebbe essere rimandata fino ad almeno 3 mesi dopo il completamento della chemioterapia in modo da ottenere una miglior risposta immunitaria.

I vaccini inattivati possono essere somministrati durante le terapie di mantenimento o intermittenti con farmaci immunosoppressivi a basso dosaggio (Vedere Tab. 4).

Terapia corticosteroidea

Per quanto riguarda la somministrazione di corticosteroidi, è necessario valutare il livello di immunosoppressione in base al dosaggio e alla durata della terapia.

Se la somministrazione avviene per via sistemica, vengono considerate¹¹:

- dosi basse o moderate: bambini che ricevono per via sistemica tutti i giorni o a giorni alterni < di 2 mg/Kg/die di prednisone o suo equivalente, o meno di 20 mg/die se il peso è > 10 kg. Possono essere effettuate vaccinazioni con vaccini vivi durante il trattamento;
- alte dosi per via sistemica: bambini che ricevono tutti i giorni o a giorni alterni per meno di 14 giorni (7 giorni secondo alcuni autori⁴⁹) ≥ 2 mg/Kg/die di prednisone o suo equivalente o ≥ 20 mg/die se il peso è > 10 kg. Possono essere vaccinati subito dopo la fine del trattamento; alcuni autori consigliano di aspettare 1-2 settimane. Valutare la malattia di base e se possibile interrompere temporaneamente la terapia;
- alte dosi per via sistemica: bambini che ricevono tutti i giorni o a giorni alterni per più di 14 giorni ≥ 2 mg/Kg/die di prednisone o suo equivalente o ≥ 20 mg/die se il peso è > 10 kg.

Per gli adulti è più difficile stabilire la dose immunosoppressiva: secondo alcuni autori potrebbe essere identificata in 40 o 60 mg/die per una settimana^{26,49}. La vaccinazione con vaccini vivi può essere somministrata dopo almeno un mese dalla sospensione della terapia.

Generalmente la terapia corticosteroidea non controindica la somministrazione di vaccini in caso di:

- dosi fisiologiche di mantenimento (terapia sostitutiva);
- prodotti topici (cutanei, oculari);
- prodotti inalatori o somministrati con iniezioni intrarticolari, bursali o tendinei.

Per quanto riguarda le terapie con anticorpi monoclonali, in particolare di uso reumatologico e anti linfociti B, si rimanda alle indicazioni della “Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni” Rapporto ISTISAN n°13 del 2009. Qualora si debbano somministrare più dosi dello stesso vaccino e non sia possibile completare il ciclo prima di iniziare la terapia immunosoppressiva, si completerà il calendario appena possibile. Si consiglia di rapportarsi sempre con lo specialista che ha in cura la persona per stabilire il momento migliore per iniziare o completare il ciclo vaccinale.

Tab. 4 Classificazione del livello di immunodepressione³¹

Alto livello di immunodepressione	Basso livello di immunodepressione
Infezione da HIV con conta linfocitaria CD4+ < 200 per adulti e adolescenti e in percentuale < 15% per bambini e neonati	Pazienti con HIV asintomatico con una conta linfocitaria CD4+ di 200-499/mm ³ per adulti e adolescenti e una percentuale tra 15-24 % per bambini e neonati.
Terapia corticosteroidea con dosi >20 mg** di prednisolone o equivalenti (o > 2 mg/kg/die per pazienti <10 kg di peso) per >14 giorni, tutti i giorni o	Terapia corticosteroidea con dosi > 20 mg di prednisolone o equivalenti (o > 2 mg/kg/die per pazienti <10 kg di peso) tutti i giorni o a giorni alterni per meno

giorni alterni (secondo alcuni autori per 7 giorni) ^{26,49}	di 14 giorni (secondo alcuni autori per 7 giorni ⁴⁹) oppure Terapia steroidea < 20 mg di prednisolone o equivalenti (o < 2 mg/kg/die per pazienti <10 kg di peso) per > 14 giorni tutti i giorni o a giorni alterni
Chemioterapia o immunomodulatori di origine biologica come l'antagonista di Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-α) o Rituximab	Terapia con metotrexate (MTX) < 0,4 mg/kg/settimana, azatioprina < 3 mg/kg/die o 6-mercaptopurina < 1,5 mg/kg/die
Trapianto di organi solidi più recente di 2 mesi*	
Disordine primario di immunodeficienza combinata (es. Immunodeficienza severa combinata – SCID)	

*La durata della grave immunosoppressione dipende dal tipo di trapianto (maggiore se allogenico rispetto all'autologo), dal tipo di donatore, dall'origine delle cellule staminali e da eventuali complicanze come il GvHD e il successivo trattamento.

**per gli adulti è più difficile stabilire la dose immunosoppressiva, potrebbe essere identificata in 40 o 60 mg/die per una settimana a seconda degli autori^{26,49}.

2.4 Pazienti affetti da HIV

Per i soggetti affetti da HIV sono indicate le vaccinazioni come in Tabella 5 con le stesse modalità dei precedenti gruppi a rischio.

In generale in questi soggetti i vaccini inattivati possono essere somministrati con la stessa sicurezza dei pazienti immunocompetenti, compresi quelli costituiti da tossine e altre proteine purificate e proteine polisaccaridiche coniugate. Tuttavia il grado di immunizzazione e la persistenza della risposta immunologica alla vaccinazione potrebbe essere ridotta nei pazienti in questa categoria.

I vaccini vivi sono generalmente controindicati, tuttavia è necessario fare una valutazione in base al grado di immunodeficienza: ci sono importanti eccezioni basate sull'evidenza riguardo la somministrazione di vaccino MMR a bambini affetti da HIV con moderata immunodepressione.

In questi soggetti è inoltre raccomandata la vaccinazione anti-HPV in ragione del rischio aumentato di sviluppare tumori correlati a questa infezione³³.

Tab. 5 Vaccinazioni raccomandate per pazienti con HIV

Vaccino	Se CD4+ tra 200-499/mm ³ o 15-24 %	Se CD4+ < 200/mm ³ o < 15%
Haemophilus influenzae B	Raccomandato	Raccomandato
Epatite B	Raccomandato	Raccomandato
Difterite, Tetano, Pertosse	Raccomandato	Raccomandato
Papillomavirus (HPV)*	Raccomandato dagli 11 ai 26 anni	Raccomandato dagli 11 ai 26 anni
Influenza (inattivato)	Raccomandato	Raccomandato
Morbillo, Parotite, Rosolia (vivo)	Raccomandato	Controindicato
Meningococco quadrivalente coniugato	Raccomandato	Raccomandato
Pneumococco coniugato (PCV13)	Raccomandato	Raccomandato
Pneumococco polisaccaridico (PPSV23)	Raccomandato	Raccomandato
Varicella (vivo)	Raccomandato	Controindicato

* Negli omosessuali è indicato l'uso del vaccino quadrivalente (Gardasil)

2.5 Pazienti con malattia renale cronica

I soggetti affetti da patologia renale cronica sono maggiormente suscettibili alla patologia infettiva^{41,50}, sia in termini di incidenza che gravità, a causa della compromissione della funzionalità sistema immunitario legata a:

- stadio della malattia cronica renale che comporta, maggiormente in fase uremica terminale, ridotta capacità chemiotattica e fagocitaria delle cellule immunitarie, in particolare macrofagi e APC (cellule presentanti l'antigene)
- sindrome nefrosica con perdita di immunoglobuline
- eventuale terapia immunosoppressiva assunta
- fattori di rischio concomitanti (età, diabete, anemia, altro).

Il rischio di patologia infettiva stimato è 3-4 volte maggiore che nella popolazione sana.

In considerazione del fatto che nelle persone con alterata immunocompetenza la risposta anticorpale primaria è maggiormente alterata che non la risposta anticorpale secondaria, per le malattie infettive prevenibili con vaccinazione, i vaccini dovrebbero essere somministrati precocemente, possibilmente prima della fase uremica terminale.

In assenza di linee guida specifiche sull'argomento, richiamando le linee di indirizzo del Piano Nazionale Vaccini e del calendario di immunizzazione per l'età evolutiva, per l'età adulta e per le categorie a rischio della Regione Veneto appare coerente la proposta di offrire le vaccinazioni consigliate a tutti i pazienti con malattia renale cronica, con una forte raccomandazione per coloro che si trovino in stadio 3 (GFR<60ml/min) e oltre.

Le vaccinazioni raccomandate per i pazienti affetti malattia renale cronica sono: **vaccinazione antiepatite B**, **vaccinazione antipneumococcica**, **vaccinazione antinfluenzale** annuale più altre vaccinazioni consigliate in rapporto a situazioni specifiche (es. ferite, viaggi, situazioni epidemiche...)

La **vaccinazione antimeningococcica** va valutata per singolo caso in base alla condizione clinica e alla presenza di comorbidità.

2.6 Viaggiatori immunocompromessi

Ai pazienti immunocompromessi è possibile somministrare tutti i vaccini inattivati consigliati di routine ai viaggiatori immunocompetenti³².

Il vaccino contro la Febbre Gialla non dovrebbe essere eseguito su pazienti con immunodeficienza¹¹ per un aumentato rischio in questi soggetti di gravi reazioni avverse (es. encefaliti). Se il viaggio in un'area con epidemia per Febbre Gialla non può essere evitato, può essere considerata questa vaccinazione in categorie di pazienti HIV positivi con lieve immunosoppressione³⁵:

- pazienti adulti asintomatici con conta linfocitaria CD4+ > 200/mm³
- bambini dai 9 mesi ai 5 anni con percentuale di CD4+ > 15%

La vaccinazione può essere effettuata senza problemi per pazienti HIV positivi con CD4+ >500/mm³. In questo caso la tollerabilità è buona, ma la risposta immunitaria potrebbe essere ridotta.

È controindicato invece in pazienti HIV sintomatici, anche senza AIDS conclamato o conta >200/ mm³.

Con rare eccezioni, i vaccini vivi non dovrebbero comunque essere somministrati a pazienti immunocompromessi. In caso di somministrazione, questi soggetti dovrebbero essere monitorati dopo la vaccinazione per evidenziare l'insorgenza di eventuali effetti avversi.

In ogni caso l'esecuzione del test HIV non è comunque un prerequisito obbligatorio prima di procedere alla vaccinazione.

Ai pazienti immunocompromessi che viaggino in aree endemiche per la malaria devono essere prescritti farmaci appropriati per la chemioprolifassi e ricevere consulenza in merito alle punture di zanzara allo stesso modo dei viaggiatori immunocompetenti.

Per i viaggiatori immunocompromessi è necessario fare un'attenta valutazione in quanto:

- alcuni farmaci utilizzati per la chemioprolifassi della malaria possono interagire con i farmaci antiretrovirali e farmaci per la profilassi delle infezioni opportunistiche aumentando o riducendone la concentrazione;
- un'infezione malarica può incrementare la carica virale in un soggetto con infezione da HIV e ciò potrebbe esacerbare la progressione della malattia³².

Per le indicazioni alle altre vaccinazioni per viaggi internazionali vedere Allegato 3.

Allegato 1 – Proposta di modalità operative.

PROPOSTA DI MODALITÀ OPERATIVE PER IL PERSONALE DEGLI AMBULATORI VACCINALI PER IL PAZIENTE SPLENECTOMIZZATO.

Al primo contatto con il paziente o i genitori, l'operatore sanitario deve fornire approfondite e adeguate informazioni sui rischi legati allo stato di soggetto splenectomizzato e ai benefici e rischi legati alle vaccinazioni e consegnare la "Medical card dello splenectomizzato" se non già fornita da altro specialista. (allegato 2)

Successivamente, per una miglior adesione alle proposte di immunizzazione ed una maggiore efficienza del servizio, sarà necessario programmare l'attività in modo da fornire il maggior numero di prestazioni nel minor numero di accessi possibili ai servizi vaccinali.

A titolo esemplificativo e di indirizzo si forniscono alcune proposte operative:

1. SOGGETTI DI ETÀ <1 ANNO:

Nella Regione Veneto il nuovo calendario vaccinale dell'infanzia prevede l'offerta attiva e gratuita dei vaccini antiemofilo, antipneumococco e antimeningococco tetravalente e antimeningococco B ai tutti i nuovi nati. Pertanto nel caso di bambini fino a due anni di età, per il completamento dell'immunizzazione prevista per i soggetti asplenicici, oltre alle immunizzazioni previste dal calendario, l'operatività potrebbe riassumersi in:

1° accesso:

- 1 dose di vaccino antipneumococco coniugato 13 valente, se non già effettuata
- 1 dose di vaccino antimeningococco C o tetravalente (off label), se non effettuata in precedenza

In caso di età inferiore a 1 anno prevedere il completamento dei cicli vaccinali con il numero di dosi previsti per l'età.

Inoltre dovrà essere programmata la somministrazione di:

- vaccino antimeningococco B in base all'età
- 1 dose di vaccino antipneumococco 23 valente per i bambini oltre i 2 anni di vita e un richiamo dopo 3 anni,
- 1 dose di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato (oltre 1 anno di vita)
- vaccino antinfluenzale annuale nei mesi di ottobre-novembre.

2. SOGGETTI DI ETÀ' ≥ 1 ANNO E ADULTI

1° accesso:

- 1 dose di vaccino antipneumococco coniugato 13 valente
- 1 dose di vaccino anti-haemophilus influenzae, se non già effettuata
- Programmare la vaccinazione antimeningococco B come da calendario (2 dosi a distanza di 2 mesi fino a 10 anni di età, se dopo i 10 anni a distanza di 1 mese)

2° accesso dopo almeno 8 settimane:

- 1 dose di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato

3° accesso dopo almeno 8 settimane:

- 1 dose di vaccino antipneumococcico 23 valente

4° accesso dopo almeno 8 settimane:

- 1 dose di vaccino antimeningococco tetravalente coniugato

Inoltre dovrà essere programmata la somministrazione di:

- 1 dose di richiamo dopo 3 anni del vaccino antipneumococcico 23 valente per i bambini fino all'età di 10 anni, oltre i 10 anni di età il richiamo va effettuato dopo 5 anni
- 1 dose booster ogni cinque anni del vaccino antimeningococcico tetravalente coniugato (consigliata in persone con deficit persistente del complemento C5, C9, properidina, fattore D), asplenia anatomica e funzionale
- vaccino antinfluenzale annuale nei mesi di ottobre-novembre.

Allegato 2 – Tabella vaccinazioni raccomandate

Vaccinazioni raccomandate contro le malattie invasive batteriche, per categoria di rischio.

Condizioni di rischio	S. Pneumoniae		N. Meningitidis		HIB *
	PVC13	PPV23	Menigococco quadriv. coniugato*	Meningococco B *	
Asplenia anatomica o funzionale	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13, un richiamo dopo 3-5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane. Un richiamo ogni 5 anni	Numero di dosi in base all'età **	1 dose se non già vaccinato
Immunodeficienza congenita e acquisita (compreso HIV)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13, un richiamo dopo 3-5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane.	Numero di dosi in base all'età **	1 dose se non già vaccinato
Deficit fattori del complemento (C5-C9), difetti dei toll like receptors di tipo 4 e della properidina	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane. Un richiamo ogni 5 anni	Numero di dosi in base all'età **	1 dose se non già vaccinato
Emoglobinopatie (in particolare anemia falciforme e talassemia in quanto causa di asplenia funzionale)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13; un richiamo dopo 3-5 anni	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane (in caso di asplenia funzionale, richiamo ogni 5 anni)	Numero di dosi in base all'età **	1 dose se non già vaccinato
Trapianto di midollo osseo	3 dosi più 1 in presenza di GvHD cronica	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13 in assenza di GvHD cronica	2 dosi a distanza di almeno 8 settimane	Numero di dosi in base all'età **	3 dosi con intervalli di 2 mesi
Trapianto di organi solidi	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13; un richiamo dopo 3-5 anni			
Condizioni con immunodepressione (es. terapia antineoplastica, compresa la terapia corticosteroidica sistemica ad alte dosi)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13; un richiamo dopo 3-5 anni			
Perdite di liquor da cause congenite o acquisite	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13			
Portatori di impianto cocleare	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13			
Insufficienza renale cronica e sindrome nefrosica	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13, un			

		richiamo dopo 3-5 anni			
Leucemie, linfomi, mieloma multiplo	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13; un richiamo dopo 3-5 anni			
Neoplasie diffuse	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13			
Malattie polmonari croniche gravi o che comportano insufficienza respiratoria e fibrosi cistica	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13			
Diabete mellito in labile compenso metabolico o complicato	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13			
Cirrosi epatica, epatopatie croniche (no ipertensione)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13			
Cardiopatie croniche (in particolare patologie congenite con cianosi e insufficienza cardiaca)	1 dose	1 dose dopo almeno 8 settimane dal PVC13			

**Dove non sono riportate le modalità di somministrazione, il vaccino ha le stesse indicazioni previste per le persone immunocompetenti.*

***Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo i 2 anni di età (scheda tecnica)*

Allegato 3 – Vaccini in alcune condizioni di rischio

 Tabella tratta e adattata da IDSA 2013 e Yellow Book^{31,35}

	HIV con CD4 ≥200/mm ³	HIV con CD4 <200/m m ³	Immuno def. grave (non HIV)	Asplenia	Trapianto di midollo (post trapianto)	Malattia renale cronica	Epatopatie croniche, diabete
Vaccini vivi							
Bacillus Calmette Guérin (BCG)	X	X	X	U	X	U	U
Morbillo, Parotite, Rosolia	R	X	X	U	X ¹	U	U
Febbre tifoide Ty21a (orale)	X	X	X	U	X ⁶	U	U
Varicella	U	X	X	U	X ¹	U	U
Febbre Gialla	P	X	X	U	X ²	P	P
Rotavirus	U	U	U	U	X	U	U
Herpes Zoster	X	X	X	U	X ⁷	U	U
Vaccini inattivati							
Haemophilus influenzae B (Hib)	R	R	R	R	R	U	U
Epatite A	U	U	U	U	U (R) ⁴	U	U
Epatite B	U	U	U	U	R	R	U
Influenza (inattivato)	R	R	R	R	R	R	R
Encefalite da zecca (TBE) ³⁹	U	U	U	U	U ⁵	U	U
Encefalite giapponese	U	U	U	U	U ⁵	U	U
Meningococco coniugato	R	R	U	R	R	U	U
Pneumococco PCV13	R	R	R	R	R ³	R	R
Pneumococco 23 valente	R	R	R	R	R (no se GVHD)	R	R
Polio (IPV)	U	U	U	U	R	U	U
Papillomavirus (HPV)	R	R	R	U	U	U	U
Rabbia	U	U	U	U	U	U	U
Tetano, Difterite, Pertosse	R	R	R	R	R	R	R
Typhoid, Vi (parenterale)	U	U	U	U	X ⁶	U	U

X: controindicato somministrare il vaccino

U: le indicazioni sono uguali a quelle per i soggetti immunocompetenti

R: raccomandata la vaccinazione

P: Precauzione, valutazione rischio/beneficio per singolo paziente

¹: si possono somministrare 2 dosi nei soggetti non immuni, da ≥ 24 mesi dal trapianto, se non è presente GVHD e i pazienti non sono in terapia con farmaci immunosoppressivi.

²: controindicazione temporanea per trapianto di cellule staminali e organi solidi, somministrare da ≥ 24 mesi dal trapianto, se non è presente GVHD e i pazienti non sono in terapia con farmaci immunosoppressivi

³: può essere eseguito dopo 3-6 mesi dopo il trapianto

⁴: raccomandato per viaggi in aree endemiche

⁵: non ci sono dati in merito al tempo di attesa necessario per ottenere una adeguata risposta immunitaria.

⁶: controindicazione temporanea, non ci sono dati riguardo la sicurezza e l'immunogenicità

⁷: è raccomandato nelle persone tra i 50 e i 59 anni, almeno un mese prima del trapianto.

Allegato 4 – Informazioni per i pazienti

Splenectomia

Informazioni

per i pazienti

Questo opuscolo è disponibile per i pazienti con asplenia anatomica o funzionale

La splenectomia è un intervento per rimuovere la milza. I medici possono normalmente eseguire una splenectomia perché la milza:

- i. è stata danneggiata in un grave incidente
- ii. è stata danneggiata da una malattia
- iii. contiene un accrescimento o una neoplasia
- iv. è diventata iperfunzionante.

Alcune persone nascono senza la milza o ne subiscono la rimozione (questa condizione è chiamata asplenia) o la loro milza non funziona correttamente (disfunzione splenica).

Che cosa fa la milza?

La milza contribuisce a difendere l'organismo contro le infezioni batteriche. Se non si ha la milza si è ancora in grado di difendersi dalla maggior parte delle infezioni, ma in alcuni casi possono svilupparsi rapidamente infezioni gravi. Il rischio che questo accada è più elevato nei bambini che negli adulti, ma generalmente il rischio è molto basso.

Cosa devo fare se non ho la milza?

- Ricordare al tuo medico e al tuo dentista che non hai la milza.
- Portare con te una Medical card o indossare un braccialetto o una collana di identificazione per avvisare le persone in caso di emergenza.

• Assicurarsi di aver ricevuto tutte vaccinazioni di routine dell'infanzia (rivolgiti al tuo medico e alla tua ASL di appartenenza); ci sono anche altre vaccinazioni che le persone con asplenia anatomica o funzionale dovrebbero effettuare. In particolare è necessario assicurarsi di aver ricevuto le seguenti vaccinazioni per prevenire le infezioni verso le quali si è particolarmente vulnerabili:

- anti-pneumococco
- anti-haemophilus influenzae di tipo b (Hib)
- anti-meningococco (MenC)
- anti-meningococco coniugato (Men ACWY)
- anti-meningococco B (Men B)
- anti-influenzale (annuale).

Altre importanti informazioni

Documento adattato da NHS

- Potrebbe essere raccomandato assumere antibiotici giornalmente per prevenire l'insorgenza di infezioni. Ciò è essenziale per i primi anni successivi all'intervento e per i bambini di età inferiore a 16 anni. Informa il tuo medico se non sei in grado di assumere gli antibiotici per qualsiasi motivo.
- In alternativa, ti può essere prescritto un ciclo di antibiotici da tenere in casa da assumere in caso di insorgenza di malattia e se vi è ritardo nella visita da parte del tuo medico.
- Contatta immediatamente il tuo medico se sei ammalato. La maggior parte delle malattie sarà banale e può essere curata come al solito, ma a volte una febbre, il mal di gola, il mal di testa o il dolore addominale possono essere l'inizio di qualcosa di più serio. La diagnosi precoce seguita dal corretto trattamento è essenziale e può salvare la vita.
- In caso di morso di animale (soprattutto cani) o punture di insetto assumere rapidamente gli antibiotici consigliati per prevenire le infezioni.
- Se partecipi regolarmente ad attività all'aperto come il trekking o il campeggio, potresti essere a rischio di contrarre una malattia rara chiamata babesiosi che viene trasmessa dalle zecche e può essere scambiata per malaria. È possibile proteggersi indossando indumenti che coprono le parti del corpo esposti, specialmente pantaloni lunghi per coprire le gambe. In caso di sintomi, rivolgersi tempestivamente al medico.
- Rivolgiti al medico prima di un viaggio all'estero: possono essere necessarie vaccinazioni supplementari e particolari precauzioni per prevenire la malaria. E' inoltre consigliato portare con sé un ciclo di antibiotici se non si assumono già quotidianamente.

Allegato 5 – Medical Card

Nome (Name)			
Indirizzo (Address)			
CAP (Postcode)		Tel	
Medico (GP)	Tel	Ospedale (Hospital)	Tel
Sono vaccinato contro (I have been immunised against)		Data ultima dose (Date(s) last given)	
Pneumococco			
Hib			
Men C			
Men ACWY vaccine coniugato			
Men B			
Influenza			

<p>IMPORTANTE INFORMAZIONE SULLA SALUTE</p> <p>Non ho una milza funzionante Sono suscettibile alle infezioni gravi, soprattutto da pneumococco. Mostrate questa tessera al medico che mi cura</p> <p>Portare sempre questa tessera con sè</p>
<p>IMPORTANT HEALTH INFORMATION</p> <p>I have no functioning spleen I am susceptible to overwhelming infection, particularly pneumococcal. Please show this card to the nurse or doctor if I am ill</p> <p>Always carry this card with you</p>

Bibliografia

- 1 Piano Nazionale Vaccini 2012-14. Rep. Atti n. 54/e SR del 22 febbraio 2012
- 2 CNESPS – Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo di vaccini antipneumococcici nei soggetti a rischio . Dicembre 2013
- 3 Steens A, Vestrheim DF, Aaberge IS. A review of the evidence to inform pneumococcal vaccine recommendations for risk group aged 2 years and older *Epidemiol Infect.* 2014 Jun 16:1-12.
- 4 Di SA, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011 Jul 2;378(9785):86-97
- 5 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993 Apr 9;42(RR-4):1-18
- 6 Deodhar HA, Marshall RJ, Barnes JN. Increased risk of sepsis after splenectomy. *BMJ* 1993 Nov 27;307(6916):1408-9
- 7 Recommendations for active immunization in patients with altered immunocompetence and/or with specific risks. Consulting Committee on Immunizations, Chilean Society of Infectology. *Rev Med Chil* 1997 Sep;125(9):1082-90
- 8 Department of Surgical Education, Orlando Regional Medical Center. Post-splenectomy vaccine prophylaxis. Revised 2006
- 9 Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia. *Paediatrics&Child Health* 1999:417-421
- 10 Calderale and Huddersfield, NHSTrust. Guidelines for management of patients with absent or dysfunctional spleen. Approved 2007
- 11 Red Book – American Academy of Pediatrics XXIX Edizione
- 12 Konradsen HB, Rasmussen C, Ejstrud P, Hansen JB. Antibody levels against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in a population of splenectomized individuals with varying vaccination status. *Epidemiol Infect* 1997 Oct;119(2):167-74
- 13 Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Elsevier ed. 2008
- 14 Nottingham University Hospital NHS trust. Management of patients with absent or dysfunctional spleen. Review November 2008
- 15 Andrés de Roux and coll. Comparison of Pneumococcal Conjugate Polysaccharide and Free Polysaccharide Vaccines in Elderly Adults: Conjugate vaccine Elicits Improved Antibacterial Immune Responses and Immunological Memory. *CID* 2008:46
- 16 Prevention of Pneumococcal disease among infants and children – Use of 13 valent Pneumococcal conjugate vaccine and 23 valent Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* December 10, 2010/Vol 59/No RR-11

- 17 Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine? *Chest* 2010 Sep;138(3):486-90
- 18 K. O'Brien and coll. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? <http://infection.thelancet.com> vol.7 september 2007
- 19 . Recommended immunization schedule for persons aged 0 – 18 years. CDC 2014
- 20 CDC. Recommended Adult Immunization Schedule, february, 3, 2012
- 21 CDC. Update Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *Weekly*, September 2010
- 22 F.M.Russel and coll. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial
- 23 L.A.Jackson and coll. Immunogenicity of varying dosage of 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in seniors previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 25 (2007), 4029-4037
- 24 European Medicines Agency, 15 marzo 2012 Vaccino Menveo
- 25 Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines Advisory Committee on immunization practices (ACIP), 2010, *MMWR*, January 28, 2011
- 26 Immunization against infectious disease – “The Green Book” – 2013
- 27 European Medicines Agency, 28 gennaio 2013 Vaccino Bexsero
- 28 L. Rubin, et all. 2013 IDSA Clinical Practise Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. *CID* 4 dic. 2013; CDC
- 29 Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective” Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238 (2009) 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation
- 30 Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. *Rapporti Istisan* 2009
- 31 Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2013 Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host
- 32 CDC - Advising Travelers With Specific Needs
- 33 Linee guida italiane sull'utilizzo di farmaci antiretrovirali, luglio 2012
- 34 CNESPS - Dati e evidenze disponibili per l'introduzione della vaccinazione anti meningococco B nei nuovi nati e negli adolescenti. Giugno 2014
- 35 Yellow Book – Health Information for International Travel 2014. Immunocompromised Travelers - Camille Nelson Kotton, David O. Freedman
- 36 Update on the Use of Quadrivalent Conjugate Meningococcal Vaccines - *Canada Communicable Disease Report CCDR* January 2013 • Volume 39
- 37 Canadian Immunization Guide - Tick-Borne Encephalitis Vaccine

- 38 Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) June 28, 2013 / 62(25);521-524
- 39 Tick-Borne Encephalitis Vaccine - Canadian Immunization Guide
- 40 Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 12, 2012 / Vol. 61 / No. 40
- 41 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease;
- 42 N. P. Klein et al. Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants. The Pediatrics Infectious Disease Journal , Vol 31, n. 1 January 2012
- 43 . Wroe PC, Lee GM, Finkelstein JA, Pelton SI, Hanage WP, Lipsitch M, et al. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012. Mar;31(3):249-54
- 44 Pina LM, Bassily E, Machmer A, Hou V, Reinhardt A. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J* 2012 Nov; 31 (11): 1173-83.
- 45 Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, Hernandez L, Guerrero ML, Villalobos AL, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Jan;32(1):62-71
- 46 Findlow H, Borrow R. Immunogenicity and safety of a meningococcal serogroup A, C, Y and W glycoconjugate vaccine, ACWY-TT. *Adv Ther* 2013 May;30(5):431-58.
- 47 Harrison – Principi di Medicina Interna 17° Edizione
- 48 Scheda tecnica ZOSTAVAX - 18 dicembre 2013
- 49 The Australian Immunisation Handbook 10th Edition 2013 (updated January 2014)
- 50 Immunization in patients with end-stage renal disease. Holley J.L.