

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA



Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**“Le co-somministrazioni vaccinali multiple come sfida per
costruire una salute migliore per il domani:
l’esperienza della ASL4 Chiavarese”**

Relatore: Prof. Andrea Orsi

Correlatore: Dott.ssa Antonella Carpi

Candidata: Dott.ssa Giulia San Romé

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	3
1.1 INTRODUZIONE GENERALE	3
1.1.1 Malattie infettive e vaccinazioni	3
1.1.2 PNPV 2017-19	6
1.1.3 Legge di conversione 31 luglio 2017	9
1.1.4 Coperture vaccinali in Italia	10
1.2 INTRODUZIONE AL PROGETTO	13
1.2.1 PNPV 2023-25 e co-somministrazioni vaccinali multiple	13
1.2.2 Sicurezza e vantaggi delle co-somministrazioni multiple	20
2. SCOPO DEL PROGETTO	22
3. METODI	23
4. RISULTATI	32
5. CONCLUSIONI	36
6. BIBLIOGRAFIA	38

1. INTRODUZIONE

1.1 INTRODUZIONE GENERALE

1.1.1 Malattie infettive e vaccinazioni

L'immunizzazione con vaccinazione ha determinato un drastico calo della morbilità e mortalità per malattie infettive nel corso dell'ultimo secolo. Tuttavia, il basso rischio percepito della minaccia infettiva e la crescente preoccupazione per la sicurezza dei vaccini hanno portato a una riduzione della copertura vaccinale, con un aumento del rischio di epidemie [1].

Un report ECDC di aprile 2024 riporta che il numero di casi di morbillo ha iniziato ad aumentare nel 2023 e questa tendenza è continuata in diversi Stati membri dell'UE. Tra marzo 2023 e la fine di febbraio 2024, sono stati segnalati almeno 5770 casi di morbillo, con almeno 5 decessi. Il rischio maggiore si riscontra nei neonati di età inferiore a un anno, in quanto sono troppo piccoli per essere vaccinati e dovrebbero essere protetti dall'immunità di comunità. Il morbillo si diffonde molto facilmente, pertanto, un'elevata copertura vaccinale, almeno del 95% della popolazione vaccinata con due dosi di vaccino contenente morbillo, è essenziale per interrompere la trasmissione.

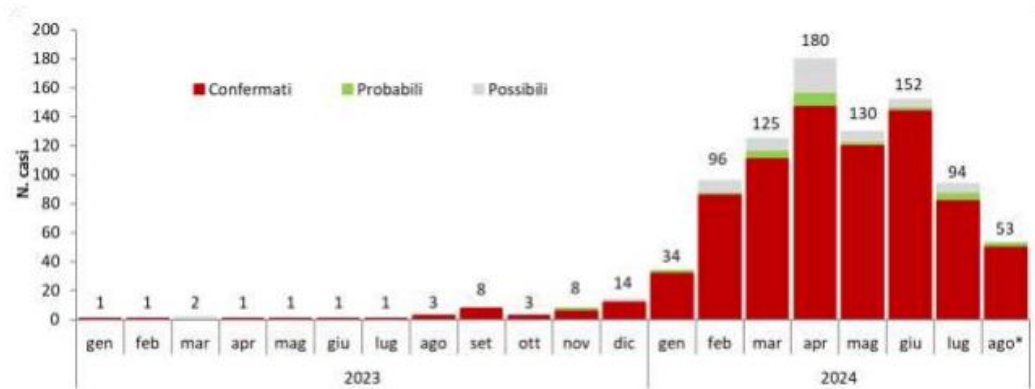
Da metà del 2023 è stato registrato un aumento dei casi di pertosse in diversi paesi UE/SEE, con dati preliminari che indicano un incremento di oltre 10 volte dei casi nel 2023 e nel 2024 rispetto al 2022 e al 2021. I neonati e i bambini, che sono troppo piccoli per essere completamente immunizzati, sono a maggior rischio di malattia grave e morte. Per proteggerli al meglio, è essenziale garantire che tutti i vaccini contro la pertosse raccomandati vengano somministrati nei tempi previsti. La vaccinazione durante la gravidanza può anche proteggere i neonati [2].

Poiché continuano a verificarsi focolai di malattie prevenibili con vaccino nei paesi UE/SEE, sono indispensabili sforzi continui per identificare le carenze di immunità nella popolazione, compresi coloro che potrebbero aver saltato o ritardato la vaccinazione [2].

Nell'ultimo bollettino ISS di settembre 2024 sulla sorveglianza di morbillo e rosolia, viene riportato un aumento importante e graduale dei casi di morbillo segnalati in Italia nel 2024 rispetto al 2023, raggiungendo un picco di 180 casi nel mese di aprile 2024 (Figura 1) [3].

Dal 01/01/2024 al 31/08/2024 sono stati notificati 864 casi di morbillo, di cui 790 (90,3%) confermati in laboratorio, 27 probabili e 57 casi possibili. Sessantadue (7,2%) dei casi segnalati nel periodo sono casi importati.

Figura 1. Numero casi di morbillo (possibili, probabili e confermati) notificati, per mese di inizio sintomi: Italia 01/01/2023 – 31/08/2024.



* dati provvisori

Figura 1: Casi di morbillo in Italia 2023-2024 (ISS)

E' estremamente importante porre attenzione anche alle coperture vaccinali nelle popolazioni vulnerabili e svantaggiate come rifugiati, migranti, richiedenti asilo e altri gruppi.

I programmi di vaccinazione, insieme alle misure igienico-sanitarie, sono considerati gli strumenti di sanità pubblica più importanti, con un impatto considerevole sulla morbilità e sulla mortalità a livello globale [4],[5].

Tuttavia, i vaccini sono spesso vittime del loro stesso successo e la bassa percezione del rischio dovuta al drastico declino delle malattie prevenibili con vaccino (VPD) può portare all'autocompiacimento, che è una componente importante dell'esitazione vaccinale o addirittura del rifiuto [6].

Di conseguenza, può verificarsi un calo della copertura vaccinale, anche in contesti in cui è garantito l'accesso a servizi di vaccinazione di alta qualità. Per aumentare la fiducia negli effetti positivi dei vaccini, è estremamente importante fornire informazioni sul loro impatto sulla salute sia degli individui che delle comunità.

La disponibilità di vaccini polivalenti, che consentono quindi di ottenere l'immunizzazione contro diverse malattie infettive con un'unica iniezione, è un fattore molto importante nel raggiungimento delle coperture vaccinali.

In Italia, Paese caratterizzato da un accesso universale alle cure e ai trattamenti, un numero crescente di vaccini ha iniziato ad essere offerto gratuitamente a tutti gli individui appartenenti a fasce di età o categorie a rischio incluse nei calendari vaccinali approvati a livello nazionale. Fino alla fine del 2016, quattro vaccini erano obbligatori per legge per tutti i neonati (antipolio, tetano, difterite ed epatite B), mentre altri vaccini (contro morbillo-parotite-rosolia, pertosse, *Haemophilus influenzae* tipo b, pneumococco e meningococco C) erano solo raccomandati [1].

1.1.2 PNPV 2017-19

Nel Piano nazionale di prevenzione delle vaccinazioni (PNPV) 2017-19 sono stati introdotti diversi aspetti innovativi: l'inserimento di nuovi vaccini, nuove popolazioni target, l'implementazione di registri elettronici di vaccinazione, una migliore formazione per gli operatori sanitari (compresi corsi specifici nelle Facoltà di Medicina), campagne informative, l'incoraggiamento a sanzionare i medici che non raccomandano le vaccinazioni e nuove leggi per limitare le ammissioni prescolari per i bambini non vaccinati. Sono state aggiunte nuove vaccinazioni rispetto al precedente Piano 2012-14: vaccinazione contro Meningococco B, Rotavirus e Varicella per i bambini; i vaccini contro Meningococco ACWY e HPV sono stati estesi ai maschi in adolescenza e la vaccinazione contro Herpes Zoster e Pneumococco per le popolazioni anziane e a rischio [7].

Nel PNPV 2017-19 sono riportati anche gli obiettivi di copertura vaccinale per le nuove vaccinazioni riportate sullo “Schema di decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)” (Rep. Atti n. 157/CSR):

- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per le vaccinazioni anti DTPa, Poliomielite, Epatite B, Hib nei nuovi nati, e per le vaccinazioni anti DTPa e Poliomielite a 5-6 anni;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti dTpa negli adolescenti (5° dose), (range 11-18 anni);
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione anti Poliomielite in una coorte di adolescenti (5° dose) (range 11-18 anni), con la gradualità indicata nella tabella I;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per 1 dose di MPR entro i 2 anni di età;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la 2° dose di MPR nei bambini di 5-6 anni di età e negli adolescenti suscettibili (11-18 anni);

- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antipneumococcica nei nuovi nati;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica C entro i 2 anni di età;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica B nei nuovi nati, con la gradualità indicata nella tabella I;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antimeningococcica tetravalente ACYW135 in una coorte di adolescenti (range 11-18 anni), con la gradualità indicata nella tabella I;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per 1 dose di vaccinazione antivaricella entro i 2 anni di età, con la gradualità indicata nella tabella I;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la 2° dose di vaccinazione antivaricella nei bambini di 5-6 anni di età, con la gradualità indicata nella tabella I;
- Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazioni anti rotavirus nei nuovi nati, con la gradualità indicata nella tabella I;
- Raggiungimento, nelle ragazze nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$;
- Raggiungimento, nei ragazzi nel dodicesimo anno di vita, di coperture vaccinali per ciclo completo di anti HPV $\geq 95\%$, con la gradualità indicata nella tabella I;
- Riduzione a meno del 5% della percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia;
- Raggiungimento di coperture per la vaccinazione antinfluenzale del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95%, come obiettivo ottimale, negli ultrasessantacinquenni e nei gruppi a rischio inclusi tra i LEA;

- Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione antipneumococcica del 75%, con la gradualità indicata nella tabella I;
- Raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture per la vaccinazione anti Herpes Zoster del 50%, con la gradualità indicata nella tabella I.

Fascia di età	Vaccinazioni	Obiettivo di copertura vaccinale		
		2017	2018	2019
I anno di vita	Meningo B	≥60%	≥75%	≥95%
	Rotavirus	≥60%	≥75%	≥95%
II anno di vita	Varicella (1° dose)	≥60%	≥75%	≥95%
5-6 anni di età	Varicella (2° dose)	≥60%	≥75%	≥95%
Adolescenti	HPV nei maschi 11enni	≥60%	≥75%	≥95%
	IPV	≥60%	≥75%	≥90%
	meningo tetravalente ACWY135	≥60%	≥75%	≥95%
Anziani	Pneumococco (PCV13+PPV23)	40%	55%	75%
	Zoster	20%	35%	50%

Tabella I: Obiettivi coperture vaccinali PNPV 2017-19 [7]

1.1.3 Legge di conversione 31 luglio 2017

Con la [Legge di conversione 31 luglio 2017, n. 119](#), è stato introdotto l'obbligo per i minori di età compresa tra zero e sedici anni e per i minori stranieri non accompagnati delle seguenti vaccinazioni:

- anti-Poliomielitica
- anti-Difterica
- anti-Tetanica
- anti-Epatite B
- anti-Pertosse
- anti-Haemophilus influenzae tipo b
- anti-Morbillo
- anti-Rosolia
- anti-Parotite
- anti-Varicella.

Nella stessa Legge, venivano incentivate con offerta attiva e gratuita su tutto il territorio nazionale anche le altre vaccinazioni raccomandate:

- anti-Meningococco B
- anti-Menigococco C
- anti-Pneumococco
- anti-Rotavirus.

1.1.4 Coperture vaccinali in Italia

Riguardo alle coperture vaccinali (Cv) in età pediatrica e nell'adolescenza, a partire dall'anno 2017 i dati hanno mostrato subito un netto miglioramento per tutti i vaccini e i gruppi di età disponibili. I risultati più evidenti si sono potuti apprezzare nelle coperture per la vaccinazione anti morbillo-parotite-rosolia (MPR), dove la media nazionale a 24 mesi è aumentata di oltre 4 punti percentuali rispetto all'anno precedente (dall'87,3% al 91,8%). A 36 mesi l'aumento è stato di oltre 5 punti percentuali (da 87,3% a 92,4%).

E anche per quanto riguarda la varicella, la media nazionale a 24 mesi è praticamente raddoppiata nell'arco di 3 anni, passando dal 46,1% del 2016 al 45,62% nel 2017, fino al 90,5% nel 2019; questo incremento è verosimilmente dovuto anche all'utilizzo del vaccino combinato MPRV.

La copertura vaccinale per la vaccinazione anti poliomielite si attesta a 24 mesi al 94,6%, guadagnando oltre un punto percentuale rispetto al 2016 e raggiunge a 36 mesi il 95,1%, rispetto al 93,3% del 2016 [8].

La pandemia da COVID-19 ha determinato una riduzione delle coperture vaccinali, sia per la chiusura dei Servizi Vaccinali durante il lockdown, sia per la paura e il calo della fiducia nelle vaccinazioni con conseguente aumento dell'esitazione vaccinale. Nel Report Osservatorio GIMBE 3/2023 [8], è stato descritto uno studio realizzato con l'obiettivo primario di valutare l'impatto della pandemia COVID-19 sulle coperture a 24 mesi delle vaccinazioni obbligatorie e raccomandate. Analizzando i dati pubblicati dal ministero della Salute è stato effettuato un confronto delle coperture vaccinali nel 2020 rispetto al 2019 e nel 2021 rispetto al 2020 al fine di valutare l'impatto della pandemia COVID-19.

Sono stati analizzati:

- vaccino anti-poliomelite come indicatore rappresentativo per tutti i vaccini contenuti nella formulazione esavalente;

- vaccino anti-morbillo come indicatore rappresentativo per tutti i vaccini contenuti nella formulazione trivalente: anti-morbillo, anti-parotite, anti-rosolia;
- anti-varicella;
- anti-pneumococco;
- anti-rotavirus;
- anti-meningococco B.

Per la fascia d'età considerata (24 mesi) sono stati utilizzati i target raccomandati dal PNPV 2017-2019 a partire dal 2019: $\geq 95\%$ per tutte le vaccinazioni, ad eccezione dell'anti-rotavirus ($\geq 75\%$ nel 2019 e $\geq 95\%$ dal 2020).

A livello nazionale nel 2020, rispetto al 2019, si è osservato un calo generale delle coperture: anti-meningococco B (-2,68 punti percentuali), anti-morbillo (-1,79 punti percentuali), anti-pneumococco (-1,42 punti percentuali), anti-poliomelite (-0,99 punti percentuali), anti-varicella (-0,22 punti percentuali). In controtendenza, si rileva un netto incremento (+36,65 punti percentuali) per il vaccino anti-rotavirus.

Nell'anno 2021, a livello nazionale, i target non sono stati raggiunti per nessuna vaccinazione, anche se è stata osservata una riduzione della variabilità nelle coperture: dal 70,4% per il vaccino anti-rotavirus al 94% per il vaccino anti-poliomielite [9].

Per quanto riguarda i dati relativi all'anno 2022, si osserva un miglioramento generale delle coperture di gran parte delle vaccinazioni raccomandate nei primi anni di età, rispetto ai dati rilevati nell'anno precedente. Le coperture per polio e morbillo nella coorte 2020 sono rispettivamente al 95,15 % e 94,40 %; quest'ultima, pertanto, ancora sotto il 95%, che è l'obiettivo raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per limitare la circolazione di questi patogeni nella collettività e ottenere, oltre alla protezione dei singoli soggetti vaccinati, anche la cosiddetta immunità di popolazione (herd immunity).

Per le coorti 2019 e 2018 si riscontra in generale un recupero su polio e morbillo rispetto al 2021, in particolare di 1 punto % nella coorte 2019 e di circa mezzo punto % nella coorte 2018.

Si conferma il valore sottosoglia nelle coperture dei bambini a 5-6 e 8 anni (85-87% per la quarta dose di anti-polio e per la seconda dose di anti-morbillo) e negli adolescenti a 16 anni (65,36% per la quinta dose di anti-difterite e 90,94% per la seconda dose di anti-morbillo) e a 18 anni (72,02 % per la quinta dose di anti-difterite e 89,09% per la seconda dose di anti-morbillo) [10].

1.2 INTRODUZIONE AL PROGETTO


1.2.1 PNPV 2023-35 e co-somministrazioni vaccinali multiple

Il nuovo PNPV 2023-25, su indicazione del Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni (NITAG), prevede, tra le principali novità, la predisposizione del Calendario vaccinale come documento distinto e, quindi, facilmente aggiornabile in base ai futuri scenari epidemiologici, alle evidenze scientifiche e alle innovazioni in campo biomedico, ad esempio l'introduzione di nuovi prodotti vaccinali.

Il nuovo Calendario (Tabella II), insieme alle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente per fascia d'età, indica anche le vaccinazioni raccomandate a particolari categorie a rischio (per condizione medica, esposizione professionale, eventi occasionali, vulnerabilità sociali ed economiche).

Calendario Nazionale Vaccinale per età

	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13/14 mesi	5 anni	6 anni	11 anni	12-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	60 anni	65 anni	66 anni e più
Esavalente: Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Haemophilus influenzae di tipo b (DTaP-IPV-HBV-Hib)	1																
Rotavirus (RV)		1															
Pneumococco coniugato (PCV)																	2
Meningococco B (MenB)		3															
Morbillo, Parotite, Rosolia, Varicella (MMRV o MMR+V)							4										
Meningococco ACWY (MenACWY)							5										
Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite (DTaP-IPV/dTap-IPV)									6				7				
Papillomavirus (HPV)											8						
Difterite, Tetano, Pertosse adulto (dTaP)														9			
Influenza (FLU)																	11
Herpes Zoster (HZV)																	12

 Vaccinazione raccomandata per età

Nota Bene: i mesi e gli anni di vita si intendono compiuti. Esempi: la prima dose DTaP-IPV-HBV-Hib può essere offerta a partire da 2 mesi compiuti, ovvero a partire dal 61° giorno di vita; la dose di richiamo DTaP-IPV-HBV-Hib a 10 mesi, ovvero a partire dal 301° giorno di vita, ecc.

Tabella II: Calendario Nazionale Vaccinale per età, PNPV 2023-25 [11]

Nel Piano, inoltre, vengono individuate alcune aree prioritarie di azione, una serie di obiettivi specifici e i relativi indicatori di monitoraggio, tenendo conto delle specifiche necessità e criticità registrate nelle Regioni e nel Paese durante i precedenti programmi di immunizzazione. In particolare, tra le criticità emerse, si è riscontrato il mancato raggiungimento dei valori target delle coperture vaccinali, con disomogeneità tra le Regioni, anche in considerazione dell'impatto della pandemia di COVID-19 sui servizi vaccinali, che è stato marcato soprattutto per l'offerta vaccinale destinata ad adolescenti e adulti [11].

Gli obiettivi individuati dal PNPV 2023-2025, in accordo con l'Agenda europea dell'OMS sull'immunizzazione 2030, sono:

- mantenere lo stato polio free
- raggiungere e mantenere l'eliminazione di morbillo e rosolia
- rafforzare la prevenzione del cancro della cervice uterina e delle altre malattie HPV correlate
- raggiungere e mantenere le coperture vaccinali target rafforzando governance, reti e percorsi di prevenzione vaccinale
- promuovere interventi vaccinali nei gruppi di popolazione ad alto rischio per patologia, favorendo un approccio centrato sulle esigenze del cittadino/paziente
- ridurre le disuguaglianze e prevedere azioni per i gruppi di popolazione difficilmente raggiungibili e/o con bassa copertura vaccinale
- completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali regionali e mettere a regime l'anagrafe vaccinale nazionale
- migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino
- rafforzare la comunicazione in campo vaccinale
- promuovere nei professionisti sanitari la cultura delle vaccinazioni e la formazione in vaccinologia.

L'obiettivo dei programmi di prevenzione vaccinale è duplice: a livello del singolo individuo, quello di proteggere le persone dal rischio di contrarre determinate infezioni e dalle possibili conseguenze avverse a breve e lungo termine che possono verificarsi a causa dell'infezione, incluse forme gravi di malattia, ricovero, decesso; a livello di popolazione, quello di ridurre la circolazione di patogeni trasmissibili da persona a persona in una comunità, attraverso il controllo e, quando possibile, l'eliminazione o l'eradicazione di alcune malattie infettive, e di contrastare le epidemie.[11]

I dati di copertura vaccinale recentemente forniti dal Ministero della Salute in merito alla coorte di nascita 2019 evidenziano, nella media nazionale, una differenza di quasi 15 punti percentuali tra le coperture delle vaccinazioni obbligatorie (94,00%) e quelle raccomandate, in particolare verso il meningococco B (79,68%) e rotavirus (RV) (70,40%) [12].

Tale differenza è con molta probabilità riferibile sia ad errata comunicazione e percezione del fatto che le vaccinazioni non obbligatorie siano “facoltative” e di conseguenza meno importanti, sia a difficoltà organizzative. Infatti anche se le evidenze scientifiche confermano la necessità di effettuare precocemente le vaccinazioni del primo anno di vita, in particolare per il vaccino a 4 componenti per il meningococco B (4CMenB) [13] e i vaccini contro i RV (VRV) [14], la gestione tradizionale delle vaccinazioni pediatriche richiede un numero elevato di sedute vaccinali, che le limitate risorse di personale nei Servizi Sanitari deputati all'erogazione fanno fatica a sostenere.

Considerato che il contesto della Sanità Pubblica in Italia è in continua evoluzione, in particolar modo per quanto concerne le vaccinazioni, e che la pandemia da COVID-19 ha messo a dura prova le capacità operative dei Dipartimenti di Prevenzione - anche se nel 2023 la situazione generale sembra in miglioramento – particolare importanza rivestono pertanto le co-somministrazioni vaccinali multiple, cioè la somministrazione

di due o più vaccini nella stessa seduta, identificate specificatamente nel PNPV 2023-25 come uno strumento assolutamente vantaggioso [15].

Secondo l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)/ Centers for Disease Control and Prevention (CDC), tutti i vaccini possono essere co-somministrati a meno che non vi siano controindicazioni documentate.[16]

Questo principio sostiene anche la co-somministrazione di 3 o più vaccini iniettabili o orali per seduta vaccinale.

Tale eventualità era già stata proposta dal Board del Calendario per la Vita in un articolo del 2021 dove si evidenziava che si possono co-somministrare più di due vaccini iniettabili per seduta vaccinale e che tale scelta avrebbe comportato un aumento delle coperture vaccinali ed una ottimizzazione dei Calendari, senza incrementare gli eventi avversi complessivi per seduta [17], [18].

La strategia vaccinale basata sulla co-somministrazione multipla viene già utilizzata nel Regno Unito dal 2018 [23], senza riduzione dell'efficacia delle vaccinazioni né effetti negativi su sicurezza, tollerabilità complessiva o sulla copertura vaccinale, ed è attualmente in uso anche in Portogallo (Tabella III), in Spagna (Tabella IV) [19] e in Germania (Tabella V) [20].

	Birth	Months					Years							
		2	4	6	12	18	5	10	18	25	45	65	≥ 66	
Coronavirus disease (COVID-19) ¹									COVID-19 ¹					
tuberculosis	BOG													
diphtheria		D	D	D			D	D	d		d ³			
tetanus		TT	TT	TT			TT	TT	TT		TT ³			
pertussis		acP	acP	acP			acP	acP		acp ¹				
poliomyelitis		IPV	IPV	IPV			IPV	IPV						
Haemophilus influenzae type b infection		Hib	Hib	Hib			Hib							
hepatitis B	HepB	HepB		HepB										
pneumococcal disease ²		PCV13 ⁵	PCV13			PCV13							PPSV23 ⁶	
meningococcal disease		MenB	MenB			MenB - MenC								
measles						MEAS		MEAS						
mumps						MUMPS		MUMPS						
rubella						RUBE		RUBE						
human papillomavirus infection								HPV (F/M) ⁷						
influenza													IIV3	

Tabella III: Calendario vaccinale Portogallo (ECDC)

	Birth	Weeks 6	Months					Years											
			2	4	6	11	12	15	3-4	5	6	12	13	14	15	18	45	64	≥ 65
Coronavirus disease (COVID-19) ¹					COVID-19 ²											COVID-19 ³			
rotavirus infection		ROTA ⁴																	
diphtheria		D	D		D					D			d		d ⁵			d ⁶	
tetanus		TT	TT		TT					TT			TT		TT ⁵			TT ⁶	
pertussis		acP ⁷	acP ⁷		acP ⁷					acP ⁸					acp ⁹				
poliomyelitis		IPV	IPV		IPV					IPV									
Haemophilus influenzae type b infection		Hib	Hib		Hib														
hepatitis B	HepB ¹⁰	HepB	HepB		HepB			HepB ¹¹											
pneumococcal disease		PCV ¹²	PCV ¹³		PCV ¹³										PPSV23 / PCV+PPSV23 ¹³			PPSV23 ¹⁴	
meningococcal disease		MenB ¹⁵	MenB - MenC ¹⁵				MenB - MenC ¹⁵						MCV4 ¹⁶		MCV4 ¹⁷				
measles							MEAS		MEAS				MEAS ¹⁸						
mumps							MUMPS		MUMPS				MUMPS ¹⁸						
rubella							RUBE		RUBE				RUBE ¹⁸						
varicella							VAR		VAR				VAR ¹⁹						
human papillomavirus infection												HPV (F/M) ²⁰		HPV (F) ²¹					
influenza		IIV ²²											IIV ²³				IIV ²⁴		
herpes zoster																	ZOS ²⁵		ZOS ²⁶

Tabella IV: Calendario vaccinale Spagna (ECDC)

VACCINATION	AGE	in weeks												in months						in years																																													
		00	06	2	3	4	5-7	8-10	11*	12	13-14	15	16-23	2-4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	from 18	60-74	from 75																																											
		U2/U3			U4			U5			U6			U7			U7a/U8		U9		U10		U11/U1		U12																																								
RSV		Monoclonal antibodies (one-time dose) ^a												N																																																			
Rotavirus		G1 ^b			G2			G3																																																									
Tetanus ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N						A1		N		A2		N		A ^e																																		
Diphtheria ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N						A1		N		A2		N		A ^e																																		
Pertussis ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N						A1		N		A2		N		A3 ^f																																		
Haemophilus influenzae Type b ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N																																																
Poliomyelitis ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N						A1		N																																								
Hepatitis B ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N																																																
Pneumococci ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N								S ^g																																								
Meningococcus B ^c		G1			N			G2			N			G3 ^d			N																																																
Measles														G1			N			G2			N								S ^h																																		
Mumps, rubella														G1			N			G2			N																																										
Varicella														G1			N			G2			N																																										
Meningococcal C														G1			N			G2			N																																										
Human papillomavirus																							N						G1 G2 ^f		N																																		
COVID 19																																N						G ⁱ		S ^j																									
Herpes zoster																																												N						G1 G2 ^k		N													
Influenza																																												N						S ^l		S ^m													
RSV (vaccination)																																												N								S ⁿ													

EXPLANATIONS: **G** BASIC IMMUNISATION (in up to 3 inoculations G1 – G3); **S** STANDARD VACCINATION; **A** BOOSTER VACCINATION; **L** CATCH-UP VACCINATION (Basic immunisation of all persons not yet vaccinated or completion of an incomplete series of vaccinations); **U** Early detection examination; **S^h** Youth examination (1 at the age of 12–14 years old)

Tabella V: Calendario vaccinale Germania, raccomandazioni STIKO

In Italia, la Regione Calabria, dal mese di aprile 2022, con il DCA n. 32 del 07/04/2022, ha ufficialmente introdotto nel proprio Calendario vaccinale regionale la possibilità di effettuare facoltativamente i vaccini del primo e secondo anno con la co-somministrazione multipla (Tabella V) [21].

CALENDARIO VACCINALE REGIONE CALABRIA

Vaccino	0-30 gg	3° mese (dal 61° giorno di vita)	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° -14° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	65 e 70 anni	
DTPa		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa o dTp _a	dTp _a IPV				
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV					
Epatite B	EpB*EpB*	EpB		EpB			EpB								
Hib		Hib		Hib			Hib								
PCV		PCV		PCV			PCV							1 dose + PPV23	
MPRV								MPRV		MPRV					
MPR								MPR							
Varicella								VAR							
MenC/ACWY								MenACWY			MenACWY				
Meningococco B		MenB		MenB				MenB			Men B due dosi				
HPV											HPV: 2-3 dosi (in funzione di età o vaccino) sesso F e M	25 Anni Ciclo completo			
Influenza														1 dose ogni anno > 60 anni	
Herpes Zoster														Vaccino RZV a due dosi	
Rotavirus		vaccino a due dosi													
Epatite A	Nei figli di immigrati che ritornano nel paese d'origine														

Tabella V: Calendario vaccinale Regionale Calabria, comprendente possibilità di co-somministrazione multipla

Anche il nuovo PRPV della Regione Liguria prevede la possibilità di somministrare più vaccini contemporaneamente in caso di slittamento degli appuntamenti vaccinali con conseguente ritardo nel calendario, ed ha inserito il Meningococco B negli adolescenti, in attuazione alle indicazioni del PNPV, anche in co-somministrazione. Viene specificato, infatti che “inoltre, in accordo alle linee guida sull’immunizzazione comunemente accettate, è in genere riconosciuta la possibilità di somministrare prodotti inattivati in concomitanza con altri vaccini o immunoglobuline in siti di iniezione separati”.

1.2.2 Sicurezza e vantaggi delle co-somministrazioni multiple

Per quanto riguarda la sicurezza dei vaccini somministrati simultaneamente, bisogna precisare che la co-somministrazione deve essere considerata come causa di una aumentata reattogenicità solo se il rischio di eventi avversi a seguito di vaccinazione (AEFI) osservati dopo la co-somministrazione è significativamente più elevato della somma dei rischi di AEFI a seguito dei vaccini somministrati separatamente e/o se gli AEFI in seguito alla co-somministrazione sono associati a una maggiore gravità [22].

Sulla sicurezza della somministrazione del 4cMenB insieme agli altri vaccini del primo e secondo anno di vita, vi sono 3 ampi studi, legati principalmente all'esperienza del Regno Unito:

- Nel primo studio [22] si stima che 1,29 milioni di bambini di età compresa tra 2 e 18 mesi nel Regno Unito abbiano ricevuto circa 3 milioni di dosi del vaccino 4CMenB in co-somministrazione con 2 o 3 vaccini iniettabili, senza che siano stati rilevati problemi di sicurezza significativi né alcun impatto sulla compliance delle altre vaccinazioni; gli AEFI più comuni riportati sono stati reazione locale (41%) e febbre (40%) ;

- Nel secondo studio [23] sono stati analizzati i dati cumulati di 5026 bambini precedentemente arruolati in tutta Europa in 3 diversi studi clinici nel corso dei quali hanno ricevuto 4CMenB e vaccini di routine somministrati simultaneamente o separatamente: il rischio cumulativo di AEFI è risultato minore nel gruppo che ha ricevuto 4CMenB in co-somministrazione rispetto al gruppo che ha ricevuto le vaccinazioni separate;

- Nel terzo studio [24], dopo 46.532 dosi di 4CMenB co-somministrate, nel Regno Unito, con 2 o 3 vaccini iniettabili non è stato rilevato un aumento degli AEFI

(inclusa la febbre) rispetto agli stessi vaccini pediatrici non somministrati contemporaneamente al 4CMenB .

La co-somministrazione offre numerosi vantaggi:

- ottimizza il momento della vaccinazione in base al rischio epidemiologico,
- riduce il *discomfort* complessivo del bambino,
- riduce la “*vaccine fatigue*”,
- implementa i cicli vaccinali completati e le coperture vaccinali (CV),
- permette di diminuire il numero di accessi, al fine di ridurre le liste d’attesa che gravano sui servizi e di riallocare personale e tempo risparmiati in altre attività, consentendo, inoltre, ai *caregivers* di doversi assentare meno frequentemente dal lavoro [12], con miglioramenti secondari anche per quanto riguarda l’organizzazione familiare.

2. SCOPO DEL PROGETTO

Con questo progetto, la S. C. Igiene e Sanità Pubblica - S.S. Vaccinazioni e Profilassi Malattie Infettive della ASL4 Chiavarese hanno voluto iniziare ad offrire routinariamente – dopo adeguato *counseling* - la co-somministrazione vaccinale multipla nei bambini nei primi due anni di vita e negli adolescenti, lasciando comunque ai genitori la facoltà di decidere se procedere con il calendario tradizionale.

Le finalità del progetto sono principalmente le valutazioni di:

- tollerabilità della nuova strategia vaccinale,
- compliance degli utenti e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS),
- risvolti sulle coperture vaccinali e sulle liste d'attesa.

3. METODI

Il PNPV 2023-25 ed il nuovo Calendario Vaccinale prevedono, in assenza di controindicazioni specifiche, la “co-somministrazione multipla” cui il genitore può liberamente scegliere se aderire o, in alternativa, procedere con le somministrazioni tradizionali.

Si è deciso, pertanto, di proporre la co-somministrazione di Meningococco B (MenB) con:

- Esavalente-Pneumococco-Rotavirus (ESA-PCV-RV) a partire dai 2 mesi di vita,
- Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella (MPRV) e Meningococco ACWY (MenACWY) a partire dal 13° mese di età,
- MenACWY e Difterite-Tetano-Pertosse-Polio (dTpa-IPV) negli adolescenti.

E' stata fatta preventiva comunicazione alla Commissione Regionale Vaccini e alla Direzione Aziendale per l'avvio del progetto pilota in Regione Liguria sull'allargamento dell'offerta vaccinale nelle 3 fasce di età.

La somministrazione multipla di ESA-PCV-RV-Men B, di MPRV-MenACWY-MenB e di dTpa-IPV-Men ACWY-Men B viene proposta routinariamente nel rispetto delle singole schedule vaccinali e se dall'anamnesi non si individuano specifiche controindicazioni.

Nella pratica quotidiana, al fine di standardizzare il processo, si è deciso di somministrare MenB nell'arto destro e gli altri vaccini nell'arto sinistro distanziandoli di 2,5 cm.

Per l'avvio del progetto sono stati organizzati due incontri formativi specifici rivolti rispettivamente ai Pediatri di Libera Scelta (PLS) e al personale sanitario preposto alle vaccinazioni, durante i quali sono stati affrontati i principali dubbi e timori riguardanti

soprattutto reattogenicità, immunogenicità ed alcune modalità di gestione delle somministrazioni multiple.

In aggiunta è stata creata e messa a disposizione di tutti gli operatori coinvolti una *brochure* operativa riassuntiva (Figure 1 e 2).

DOPO AVER SCELTO L'AGO APPROPRIATO, IDENTIFICA ANCHE LA SEDE APPROPRIATA DEL SITO DI INIEZIONE:

No Buttocks!

No Buttocks!

CDC Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7. Saving Lives. Protecting People™

UTILIZZA STRATEGIE DI CONTENIMENTO PER DIMINUIRE IL DOLORE E LA PAURA:

Suggested holds or embraces

Use a different hold depending on the age and size of your child. Please note that the comforting holds shown below are suggestions, not guidelines. Some health care professionals may prefer to use different holds or have the child on the parent's knee when administering vaccines.

Older Children

2-4: Hold child's getting-needle arm.

- Hold the child's arm up so that the child stands in front of you as you sit.
- Break your arm during the process.
- Anchor the child's legs between your thighs.

Infants and Toddlers

0-1: Your child is getting a vaccine in the leg, you can:

- Hold the child on your lap.
- Place the child's arm under your armpit and apply gentle pressure with your upper arm for a secure, tight embrace.
- Use your lower arm (elbow) to hold the child's other arm against her chest.
- Anchor the child's feet firmly between your thighs or hold securely with your other hand.

Come procedere con le Cosomministrazioni negli adolescenti?

Negli adolescenti oggetto di chiamata attiva che abbiano già eseguito 2 dosi di vaccino 4cMenB (Bexsero) da più di 5 anni: Co-somministrazione di 3 vaccini: dTdap-IPV (Triaxis-polio)+ Men ACWY (Menquadfi)+ 4cMenB (Bexsero)

Gli adolescenti che non hanno mai eseguito MenB riceveranno ugualmente la proposta di co-somministrazione, con appuntamento dopo 6 mesi per la seconda dose (vaccino Trumenba)

Il vaccino Men ACWY (Menquadfi) verrà somministrato previa verifica che siano trascorsi almeno 5 anni dalla dose precedente

=====

CONSIGLI UTILI:

Somministra sempre prima i vaccini meno dolorosi, tenendo per ultimi MPR-V e Meningo B: in questo modo si riduce la sofferenza cumulativa della seduta

Mantieni lo stesso schema:

- **Sull'arto sinistro:** DTP-IPV + Menquadfi o Esavalente + PN15 o Menquadfi + MPRV; distanza le iniezioni di circa 2,5-3 cm
- **Sull'arto destro:** Meningo B.

Lunghezza aghi - Nota bene:

neonati - 1 mese di vita: 16 mm, cute tesa, nella coscia

1-12 mesi: 25 mm, nella coscia

1-2 anni: 25-32 mm, nella coscia, 16 mm (cute tesa) o 25 mm, nel deltoide

3-10 anni: 16 mm (cute tesa) o 25 mm, nel deltoide

11-18 anni: 16 mm (cute tesa) o 25 mm (la maggior parte dei casi) nel deltoide

Sistema Sanitario Regione Liguria

Dipartimento di Prevenzione
S. C. Igiene e Sanità pubblica
S. S. Profilassi Malattie Infettive
Responsabile: Dr.ssa Antonella Carpi

BUONE PRATICHE VACCINALI

GUIDA ALLE CO-SOMMINISTRAZIONI

Piano nazionale prevenzione vaccinale
(<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&mem=vuoto>)

Sistema Sanitario Regione Liguria

Cl. da : Marchetti F, Gabutti G. Innovazione ed efficienza in Sanità Pubblica: la co-somministrazione multipla dei vaccini pediatrici. G Vaccin 2022;14:28-34;

Principi fondamentali del SSN sono efficacia, efficienza ed equità, con questa visione alla Sanità Pubblica sono richieste anche innovazione ed ottimizzazione.

Le vaccinazioni costituiscono uno strumento fondamentale per ridurre il numero dei soggetti suscettibili alle malattie infettive e/o alle loro complicazioni.

Le co-somministrazioni vaccinali, intese come la somministrazione nella stessa seduta di due o più vaccini, costituiscono un mezzo efficace per supportare l'evoluzione del Calendario vaccinale. Incrementare le co-somministrazioni, soprattutto in ambito pediatrico, permette infatti di ridurre le sedute vaccinali, riallocare tempo e risorse, ottimizzare le vaccinazioni in base al rischio epidemiologico ed aumentare il numero di cicli vaccinali completati.

Il nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2023-2025 stabilisce che "nell'ambito di tutte le strategie di offerta vaccinale, qualora non vi siano controindicazioni generali a somministrare simultaneamente più vaccini nella stessa seduta vaccinale, è indicato proporre la co-somministrazione".

Anche il nuovo calendario vaccinale della Regione Liguria raccomanda la co-somministrazione

DOMANDE E RISPOSTE

Le Co-somministrazioni garantiscono l'efficacia/immunogenicità dei singoli vaccini?

Oggi le evidenze scientifiche non rilevano problematiche di questo tipo per le co-somministrazioni in generale, sia nell'ambito pediatrico che nell'adulto/anziano

Le Co-somministrazioni garantiscono la sicurezza della somministrazione?

I dati di incidenza di Eventi Avversi supportano la raccomandazione alla co-somministrazione dei vaccini pediatrici di routine, in quanto non si sono registrati aumenti di eventi avversi.

Le Co-somministrazioni sono associate ad un incremento della reatogenicità/ eventi avversi?

Le co-somministrazioni sono generalmente ben tollerate e non correlano con problematiche specifiche o gravi

Esistono delle contro-indicazioni alle co-somministrazioni?

Non esistono particolari contro-indicazioni alla somministrazione simultanea di più vaccini se non quelle riportate in RCP per ognuno di loro. Per questi vaccini non ci sono controindicazioni assolute alle co-somministrazioni.

In caso di Eventi Avversi Severi alle precedenti vaccinazioni si può valutare in via precauzionale di suddividere la Co-somministrazione.

Procedere con le Co-somministrazioni in un neonato di pochi mesi vita non è esagerato? Anche nei prematuri?

Absolutamente NO. Dalle 26 settimane il bambino ha un Sistema Immunitario differenziato in modo sovrapponibile all'adulto; già alla nascita, ed anche prima, è in grado di rispondere alle infezioni ed alle vaccinazioni. Poiché anche i nati pre-termine hanno un Sistema Immunitario maturo, tutti i nati devono essere vaccinati in base all'età cronologica (mesi di vita).

Come procedere con le Co-somministrazioni nei neonati?

Nel primo e secondo anno di vita:

A 2 mesi di età: **cosomministrazione Esavalente (Hexyon) + PCV15 (Vaxneuvance) + RV (Rotarix)+ 4cMenB (Bexsero)**

A 4 mesi di età: **co-somministrazione Esavalente (Hexyon) + PCV15 (Vaxneuvance) + RV (Rotarix)+ 4cMenB (Bexsero)**

A 10 mesi di età: **cosomministrazione di Esavalente (Hexyon) + PCV15 (Vaxneuvance)**

A 12-13 mesi di età: **co-somministrazione di MPRV (Proquad)+ Men ACWY (Menquadfi)+ 4cMenB (Bexsero)**

NB: INIZIA DAL MENO DOLOROSO
NB: DISTANZA MINIMA DI 2,5 CM TRA LE DUE INIEZIONI

Figure 1 e 2: brochure operativa riassuntiva per gli operatori sanitari

Il disegno del progetto prevedeva inoltre:

- contatto telefonico con la famiglia del bambino a 48 h dalla somministrazione multipla,
- elaborazione di due questionari diversi (redatti in nove lingue) aventi la finalità di indagare le motivazioni a supporto della scelta della strategia vaccinale (Figure 3a/b e 4a/b):
 - uno per i genitori che aderivano al progetto,
 - uno per quelli che lo rifiutavano,
- elaborazione di un questionario per i PLS al fine di valutare il grado di soddisfazione della nuova strategia vaccinale (Figura 5),
- monitoraggio delle segnalazioni di AEFI con cadenza trimestrale, confrontandole con quelle dei due anni precedenti per verificare la sicurezza delle somministrazioni multiple.

Per quanto riguarda il monitoraggio delle segnalazioni di AEFI, I dati vengono ricevuti ed elaborati dai Dirigenti Farmacisti della S.S. Farmaceutica Territoriale della ASL4, in seguito ad acquisizione dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza AIFA, e inseriti in un file excel (in modo anonimo) dove sono specificati: data di segnalazione, qualifica del segnalatore, tipologia e nome commerciale del farmaco somministrato, manifestazioni cliniche ed evoluzione.

Gentile genitore,

Il Servizio Vaccinale della ASL 4 approfondisce i bisogni delle famiglie nel percorso vaccinale, attraverso il miglioramento della comunicazione, valorizzando gli elementi utili a soddisfare il bisogno di informazione e di ascolto, per migliorare la fiducia e l'adesione consapevole delle famiglie nei confronti delle vaccinazioni pediatriche.

Le proponiamo un questionario che richiede al massimo 5 minuti per la compilazione.

Le sue risposte saranno trattate in modo riservato e anonimo, i risultati saranno analizzati dagli operatori sanitari della SC Profilassi Malattie Infettive e condivisi in forma aggregata in occasione di articoli ed incontri scientifici e divulgativi, campagne di comunicazione.

In nessun modo sarà possibile risalire alle opinioni espresse dai singoli partecipanti.

La ringraziamo per la partecipazione

Dott.ssa Antonella Carpi

Lei oggi ha vaccinato suo/a figlio/a in base a quale tipo di offerta vaccinale?

- Co-somministrazione in unica seduta di: Esavalente + Pneumococco + Meningococco B + Rotavirus
- Co-somministrazione in unica seduta di: Morbillo-Rosolia-Parotite-Varicella + Meningococco ACWY + Meningococco B

Quali argomenti hanno guidato la sua scelta di co-somministrare i vaccini (si possono barrare più caselle):

- Riduzione del disagio complessivo del bambino/a (minor numero di episodi di pianto, febbre, malessere a seguito della diminuzione delle sedute vaccinali)
- Massima protezione del/la bambino/a nel minor tempo possibile
- Riduzione del numero complessivo di accessi ai servizi vaccinali
- Miglioramento dell'organizzazione familiare (ore di lavoro perse/permessi lavorativi)
- Completamento di tutti i cicli vaccinali nei tempi previsti
- Ho semplicemente accettato la proposta del personale sanitario
- Non saprei

Figura 3a: Questionario genitori adesione co-somministrazioni multiple (pag.1)

Quali principali fonti di informazione hanno guidato la sua scelta? (si possono barrare più caselle):

- Dialogo con il personale della ASL
- Materiale informativo della ASL (cartaceo, sito web ecc)
- Pediatra di famiglia
- Amici/chat private
- Social (FB, Instagram ecc)
- Siti web istituzionali (Ministero della Salute, VaccinarSI)
- Siti web in generale
- Non saprei

Quale dei seguenti temi vorrebbe approfondire di più per la decisione sulla scelta della co-somministrazione dei vaccini per suo/a figlio/a? (si possono barrare più caselle):

- Risposta immunitaria ai vaccini co-somministrati
- Efficacia dei vaccini co-somministrati
- Tollerabilità dei vaccini co-somministrati
- Sicurezza dei vaccini co-somministrati
- Tempo di raggiungimento della protezione
- Rischio epidemiologico in base all'età del bambino
- Riduzione del disagio del bambino/a (febbre, pianto, malessere)
- Riduzione del numero di accessi al servizio vaccinale da parte di chi accompagna il/la bambino/a
- Non saprei

Lei raccomanderebbe ad altri genitori (a voce, sulle chat private, sui social, ecc) di seguire la proposta vaccinale che ha scelto per suo/a figlio/a?

- Sì
- No
- Non saprei

Figura 3b: Questionario genitori adesione co-somministrazioni multiple (pag.2)

Gentile genitore,

Il Servizio Vaccinale della ASL 4 approfondisce i bisogni delle famiglie nel percorso vaccinale, attraverso il miglioramento della comunicazione, valorizzando gli elementi utili a soddisfare il bisogno di informazione e di ascolto, per migliorare la fiducia e l'adesione consapevole delle famiglie nei confronti delle vaccinazioni pediatriche.

Le proponiamo un questionario che richiede al massimo 5 minuti per la compilazione.

Le sue risposte saranno trattate in modo riservato e anonimo, i risultati saranno analizzati dagli operatori sanitari della SC Profilassi Malattie Infettive e condivisi in forma aggregata in occasione di articoli ed incontri scientifici e divulgativi, campagne di comunicazione.

In nessun modo sarà possibile risalire alle opinioni espresse dai singoli partecipanti.

La ringraziamo per la partecipazione

Dott.ssa Antonella Carpi

Quali delle seguenti opzioni vaccinali ha scelto oggi per suo/a figlio/a?

- Co-somministrazione in due sedute di: 1) Esavalente + Pneumococco + Rotavirus; 2) Meningococco B + Rotavirus
- Co-somministrazione in due sedute di: 1) Morbillo-Rosolia-Parotite-Varicella + Meningococco ACWY; 2) Meningococco B

Quali argomenti hanno guidato la sua scelta di *NON* co-somministrare i vaccini in un'unica seduta? (si possono barrare più caselle):

- Il sistema immunitario non riesce a gestire tanti vaccini insieme
- Il pianto e la febbre sono naturali e non costituiscono un problema per mio/a figlio/a
- Non sono interessato/a a ridurre il numero degli accessi da parte di chi accompagna mio/a figlio/a al servizio vaccinale
- Tanti vaccini insieme aumentano gli effetti collaterali
- Somministrare i vaccini separatamente ne aumenta l'efficacia
- Voglio decidere io quando e quali vaccini somministrare
- Ho provato un timore istintivo, che non saprei come spiegare

Figura 4a: Questionario genitori rifiuto co-somministrazioni multiple (pag.1)

Quali principali fonti di informazione hanno guidato la sua scelta? (si possono barrare più caselle):

- Dialogo con il personale della ASL
- Materiale informativo della ASL (cartaceo, sito web ecc)
- Pediatra di famiglia
- Amici/chat private
- Social (FB, Instagram ecc)
- Siti web istituzionali (Ministero della Salute, VaccinarSI)
- Siti web in generale
- Non saprei

Quale dei seguenti temi vorrebbe approfondire di più per la decisione sulla scelta della co-somministrazione dei vaccini per suo/a figlio/a? (si possono barrare più caselle):

- Risposta immunitaria ai vaccini co-somministrati
- Efficacia dei vaccini co-somministrati
- Tollerabilità dei vaccini co-somministrati
- Sicurezza dei vaccini co-somministrati
- Tempo di raggiungimento della protezione
- Rischio epidemiologico in base all'età del bambino
- Riduzione del disagio del bambino/a (febbre, pianto, malessere)
- Riduzione del numero di accessi al servizio vaccinale da parte di chi accompagna il/la bambino/a
- Non saprei

Lei raccomanderebbe ad altri genitori (a voce, sulle chat private, sui social, ecc) di seguire la proposta vaccinale che ha scelto per suo/a figlio/a?

- Sì
- No
- Non saprei

Figura 4b: Questionario genitori rifiuto co-somministrazioni multiple (pag.2)

In quale percentuale i genitori dei tuoi pazienti hanno accettato la co-somministrazione vaccinale multipla nella prima seduta?

- 0-25%
- 25-50%
- 50-75%
- 75-100%

Quali sono le motivazioni che ti hanno riferito i genitori dei bambini che hanno ACCETTATO la co-somministrazione vaccinale multipla? (si possono barrare più caselle)

- Perché convinti dell'importanza di immunizzare il bambino nel più breve tempo possibile
- Perché si riducono le occasioni di possibile insorgenza di effetti collaterali
- Perché in questo modo si riducono gli accessi al Servizio Vaccinale
- Perché si sono semplicemente fatti consigliare dal personale vaccinatore
- Perché consigliati dal proprio Pediatra, per il quale nutrono maggior fiducia
- Non sanno spiegarlo
- Nessuno dei genitori dei miei pazienti ha accettato

Quali sono le motivazioni che ti hanno riferito i genitori dei bambini che hanno RIFIUTATO la co-somministrazione vaccinale multipla? (si possono barrare più caselle)

- Perché convinti che il sistema immunitario non tolleri troppi vaccini insieme
- Perché hanno paura che possano aumentare gli effetti collaterali
- Perché non hanno interesse a ridurre gli accessi al Servizio Vaccinale
- Perché hanno provato un timore istintivo, che non sanno spiegare
- Nessuno dei genitori dei miei pazienti ha rifiutato

Quanto ti ritieni soddisfatto, in quanto Professionista della salute, di questa nuova strategia vaccinale?

- Per niente soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Molto soddisfatto
- Decisamente soddisfatto

Figura 5: Questionario PLS

4. RISULTATI.

Da febbraio 2024, nell'ASL4 Chiavarese, è iniziata la proposta di co-somministrazione vaccinale multipla nei bambini nei primi due anni di vita.

Inoltre, in attuazione del Calendario Vaccinale della Regione Liguria approvato con DGR n. 916 del 25/09/2023, che prevede – in aggiunta ai richiami già calendarizzati di dTpa -IPV e Men ACWY - l'offerta attiva e gratuita di MEN B agli adolescenti mai vaccinati in precedenza e il richiamo in coloro che avevano già ricevuto la vaccinazione tra i 2 e i 10 anni di età, da maggio 2024 è stata estesa la strategia con tripla co-somministrazione anche in questa fascia di età, in occasione della campagna vaccinale ad essi dedicata:

- nei ragazzi mai vaccinati per Meningococco B:
 - nella prima seduta: somministrazione simultanea di dTpa -IPV + MEN ACWY + 1° dose MEN B
 - nella seconda seduta (dopo 6 mesi): 2° dose MEN B
- nei ragazzi che avevano già effettuato il ciclo vaccinale primario di MEN B tra i 2 e i 10 anni di età:
 - somministrazione simultanea di dTpa -IPV + MEN ACWY + booster MEN B (con lo stesso vaccino utilizzato per la serie primaria).

Complessivamente, da maggio a settembre 2024, sono state somministrate 706 Dosi di MEN B insieme a dTpa -IPV e MEN ACWY, su un totale di 823 adolescenti vaccinati, così ripartite nei vari mesi:

- maggio 2024: 271 triple co-somministrazioni, su un totale di 293 adolescenti (92,49%)
- giugno 2024: 412 triple co-somministrazioni, su un totale di 488 adolescenti (84,43%)
- luglio 2024: 6 triple co-somministrazioni, su un totale di 9 adolescenti (66,67%)

- agosto 2024: 4 triple co-somministrazioni, su un totale di 11 adolescenti (36,36%)
- settembre 2024: 13 triple co-somministrazioni, su un totale di 22 adolescenti (59,09%).

Analizzando mese per mese, le vaccinazioni effettuate ai ragazzi non sottoposti a co-somministrazione multipla, possono essere così schematizzate:

- maggio 2024:
 - dTpa -IPV + MEN ACWY: 8
 - dTpa -IPV + MEN B: 5
 - MEN ACWY + MEN B: 4
 - solo dTpa -IPV: 2
 - solo MEN ACWY: 1
 - solo MEN B: 2
- giugno 2024:
 - dTpa -IPV + MEN ACWY: 18
 - dTpa -IPV + MEN B: 8
 - MEN ACWY + MEN B: 21
 - solo dTpa -IPV: 16
 - solo MEN ACWY: 3
 - solo MEN B: 10
- luglio 2024:
 - dTpa -IPV + MEN ACWY: 0
 - dTpa -IPV + MEN B: 1
 - MEN ACWY + MEN B: 1
 - solo dTpa -IPV: 0
 - solo MEN ACWY: 0

- solo MEN B: 1
- agosto 2024:
 - dTpa -IPV + MEN ACWY: 2
 - dTpa -IPV + MEN B: 0
 - MEN ACWY + MEN B: 1
 - solo dTpa -IPV: 3
 - solo MEN ACWY: 0
 - solo MEN B: 1
- settembre 2024:
 - dTpa -IPV + MEN ACWY: 1
 - dTpa -IPV + MEN B: 2
 - MEN ACWY + MEN B: 1
 - solo dTpa -IPV: 1
 - solo MEN ACWY: 1
 - solo MEN B: 3.

Dei 117 adolescenti in cui non è stata effettuata la somministrazione simultanea dei 3 vaccini, solamente 40 hanno rifiutato la proposta (34,19%); nei restanti 77 ragazzi, le motivazioni della mancata co-somministrazione multipla sono state (Grafici I e II):

- esecuzione di una delle 3 vaccinazioni già avvenuta negli anni precedenti: 67 (57,26%)
- protocollo trapianto di midollo osseo: 2 (1,71%)
- ritardo nel calendario vaccinale con recupero in corso: (2,56%)
- rifiuto dei vaccini non obbligatori: 5 (4,27%).

Successivamente, ci sono state alcune segnalazioni sporadiche e aneddotiche dei genitori di qualche ragazzo sottoposto a tripla co-somministrazione, i quali hanno riferito algie in sede di inoculo (soprattutto dove era stato effettuato MEN B), febbre, astenia e artromialgie diffuse nelle prime 24 ore.

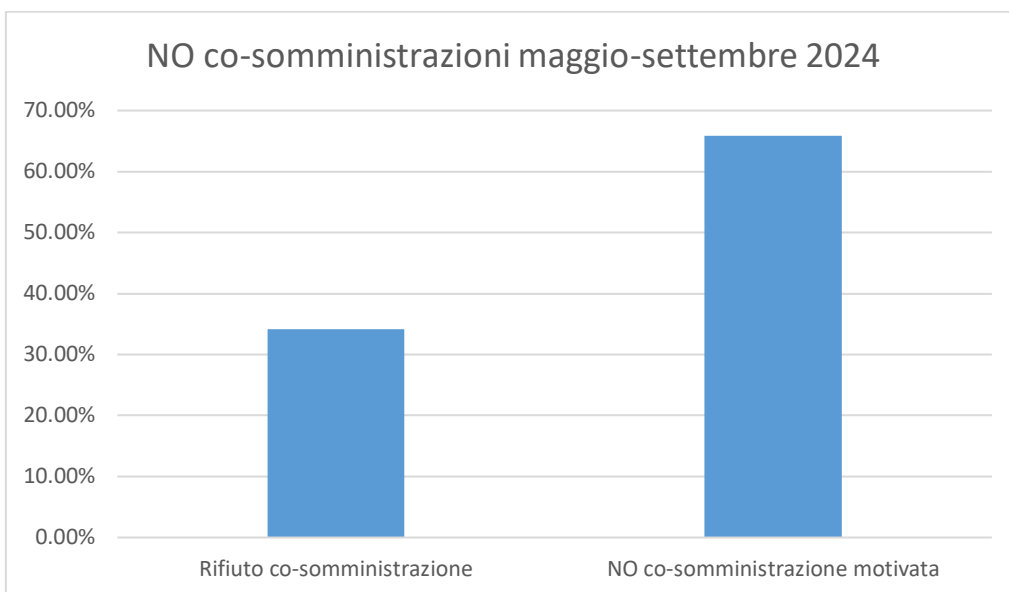


Grafico I: rappresentazione rifiuti e mancata co-somministrazione multipla motivata sul totale delle non co-somministrazioni nel periodo maggio-settembre 2024

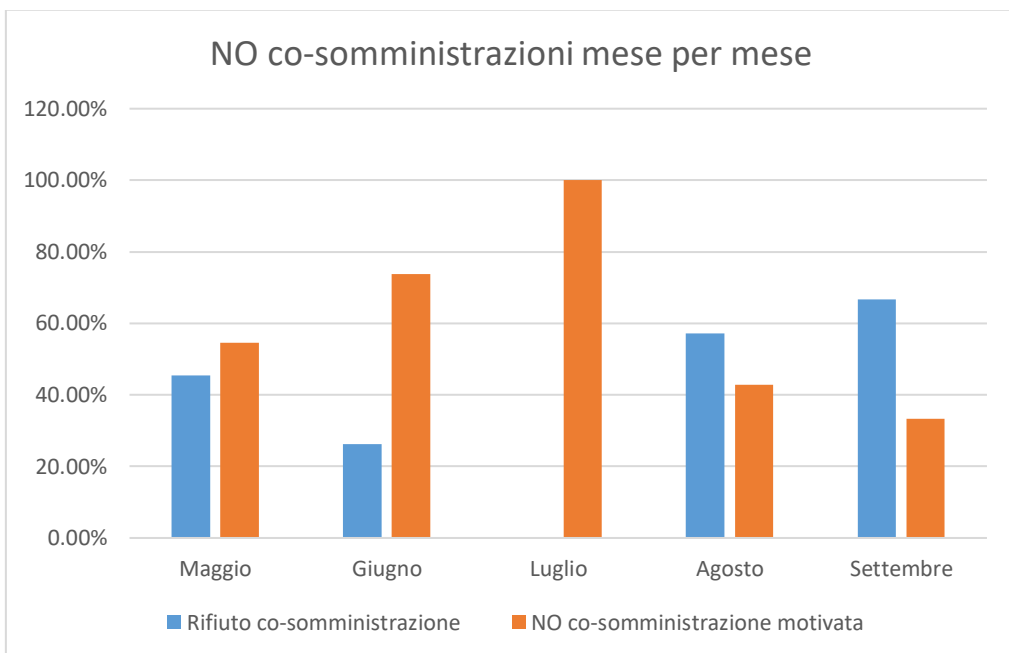


Grafico II: rappresentazione rifiuti e mancata co-somministrazione multipla motivata sul totale delle non co-somministrazioni mese per mese

5. CONCLUSIONI.

La co-somministrazione vaccinale multipla è già prassi comune nell'ambito della Medicina dei Viaggi, dove sussiste la necessità di immunizzare le persone verso diverse malattie infettive in un breve lasso di tempo.

Nell'ambulatorio di Medicina dei Viaggiatori della ASL4 Chiavarese questa strategia viene adottata ormai da diversi anni senza evidenza di aumento degli eventi avversi e con ottima compliance da parte di utenti ed operatori.

L'esperienza preliminare di co-somministrazione dei vaccini ESA-PNC-RV-Men B nei bambini nel primo anno di vita, MPRV-Men ACWY-Men B nei bambini nel secondo anno di vita, e dTpa -IPV-Men ACWY-Men B negli adolescenti, condotta presso la ASL4 Chiavarese in accordo con il PNPV, ha confermato tutti i benefici previsti sia per l'utenza che per gli operatori sanitari.

Analizzando specificatamente le vaccinazioni degli adolescenti, il numero complessivo di sedute vaccinali risparmiate è stato di 205; considerato un tempo medio programmato di 10 minuti a seduta sono state "risparmiate" 34 h lavorative, senza contare gli ulteriori risparmi generati:

- disponibilità di sedute per altre vaccinazioni (recuperi, *catch up*, campagne straordinarie),
- riduzione liste e tempi di attesa,
- riduzione degli spostamenti per le singole famiglie,
- riduzione delle iniezioni e quindi della reattogenicità cumulata,
- miglioramento dell'adesione alle corrette tempistiche di vaccinazione,
- tempestivo completamento dei cicli vaccinali e maggiore copertura vaccinale soprattutto per le vaccinazioni raccomandate non soggette ad obbligatorietà secondo la L. 119/2017.

Anche (e soprattutto) nei bambini nei primi due anni di vita, i risultati preliminari sono molto incoraggianti: la compliance è molto elevata, non c'è stata finora evidenza di aumento di AEFI, i PLS si sono mostrati soddisfatti, le coperture vaccinali stanno aumentando e le liste d'attesa si sono già notevolmente ridotte.

Questo anche grazie al fatto che il progetto è stato preparato, condiviso e discusso inizialmente con il personale medico, poi con quello infermieristico e successivamente con i PLS con una tecnica “a cerchi concentrici”, affrontando dubbi e perplessità e rafforzandone la fiducia.

Nella pratica ambulatoriale, l'effettuazione di plurimi vaccini contemporaneamente non ha determinato aumento del tempo necessario per seduta vaccinale, né dal punto di vista infermieristico (preparazione ed esecuzione delle vaccinazioni) né dal punto di vista medico (registrazione e refertazione di ogni singola vaccinazione attraverso firma digitale).

Da quando è partito il progetto di co-somministrazione multipla non è emerso alcun incremento di numero o gravità degli AEFI: da gennaio 2024 c'è stata un'unica segnalazione di evento avverso in un bambino nel primo anno di vita in seguito a somministrazione di vaccino anti-Meningococco B effettuata singolarmente.

E' necessario comunque considerare l'*under-reporting* con conseguente approssimazione per difetto degli eventi avversi realmente verificatisi; d'altronde questo fenomeno riguarda qualsiasi somministrazione di farmaci o vaccini, siano essi effettuati separatamente o simultaneamente.

In base all'esperienza acquisita nella pratica ambulatoriale, in attesa che ci possano anche essere importanti novità nel prossimo futuro – come la produzione del vaccino anti Meningococco ABCWY in unica formulazione- auspichiamo che anche altre ASL adottino la co-somministrazione multipla sia nei bambini che negli adolescenti.

6. BIBLIOGRAFIA.

- 1) Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, Iacchini S, Lucaroni F, Camoni L, Barbieri MM, Ricciardi W, Stefanelli P, Rezza G. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine*.
- 2) ECDC reports: vaccine-preventable diseases on the rise in the EU/EEA; 22 Apr 2024
- 3) Istituto Superiore di Sanità EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica Sorveglianza Morbillo e Rosolia – Bollettino settembre 2024; <https://www.epicentro.iss.it/morbillo/bollettino>
- 4) N.E. MacDonald The SAGE working group on vaccine, hesitancy. *Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants*. *Vaccine* (2015)
- 5) J. Ehreth The global value of vaccination *Vaccine* (2003)
- 6) M. Doherty et al. *Vaccine impact: benefits for human health* *Vaccine* (2016)
- 7) C. Signorelli et al. Italy's response to vaccine hesitancy: an innovative and cost effective National Immunization Plan based on scientific evidence *Vaccine* (2017)
- 8) Istituto Superiore di Sanità EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica - Riflessioni sulle coperture vaccinali 2017
- 9) Report Osservatorio GIMBE n. 3/2023. Impatto della pandemia COVID-19 sulle coperture vaccinali in età pediatrica. Fondazione GIMBE: Bologna, luglio 2023. www.gimbe.org/impattopandemia-vaccinazioni-pediatriche
- 10) Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ufficio 5 - Prevenzione delle malattie trasmissibili e profilassi internazionale – Le coperture vaccinali dell'età pediatrica e dell'adolescente - Commento tecnico ai dati aggiornati al 31 dicembre 2022
- 11) Istituto Superiore di Sanità EpiCentro - L'epidemiologia per la sanità pubblica - Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025
- 12) Vaccinazioni dell'età pediatrica. Anno 2021 (coorte 2019). Coperture vaccinali a 24 mesi (per 100 abitanti). https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_10_0_file.pdf [citato 23 febbraio 2023]

- 13) Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarneri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018) *Vaccines (Basel)* 2020;8:469
- 14) Bonanni P, Conforti G, Franco E, Gabutti G, Marchetti F, Mattei A, et al. Fourteen years' clinical experience and the first million babies protected with human live-attenuated vaccine against rotavirus disease in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:4636–45
- 15) Marchetti F, Gabutti G. Innovazione ed efficienza in Sanità Pubblica: la co-somministrazione multipla dei vaccini pediatrici. *G Vaccin* 2022;14:28-34
- 16) CDC Pink Book General Rules for Immunization [Internet]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>
- 17) Bonanni P, Angelillo F, Villani A, Biasci P, Scotti S, Russo R, et al. Maintain and increase vaccination coverage in children, adolescents, adults and elderly people: Let's avoid adding epidemics to the pandemic: Appeal from the Board of the Vaccination Calendar for Life in Italy: Maintain and increase coverage also by re-organizing vaccination services and reassuring the population. *Vaccine* 2021;39:1187–9
- 18) Martinelli D Fortunato F, Marchetti F, Prato R Rotavirus vaccine administration patterns in Italy: potential impact on vaccine coverage, compliance and adherence. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:1546–51
- 19) E-CDC Scheduler [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/> [citato 23 febbraio 2023]
- 20) Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO), 2024. www.stiko.de
- 21) DCA 43/2015 Calendario Vaccinale Regionale - Aggiornamento- DECRETO - n. 32 del 07 aprile 2022. [Internet]. https://www.regione.calabria.it/website/portaltemplates/view/view_provvedimenti.cfm?63132 [citato 23 febbraio 2023]
- 22) Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:395–403

- 23) Zafack JG, Bureau A, Skowronski DM, et al. Eventi avversi successivi all'immunizzazione con vaccino meningococcico del sierogruppo B a quattro componenti (4CMenB): interazione con la cosomministrazione di vaccini infantili di routine e rischio di recidiva in studi europei randomizzati controllati. *BMJ aperto* 2019;9:e026953. doi:10.1136/bmjopen-2018-026953
- 24) Bauwens J, de Lusignan S, Weldesselassie YJ, Sherlock J, Künzli N, Bonhoeffer J, Safety of routine childhood vaccine coadministration versus separate vaccination. *BMJ Glob Health* 2022;7:008215