

Vaccinazioni per l'età adulta: ragioni, opportunità e prospettive

Alessandro Rossi¹, Pietro Tasegian²

¹ Responsabile Area Malattie Infettive SIMG; ² Medico di Medicina Generale, SIMG

video

<https://goo.gl/VgWrs2>



Introduzione: l'utilità scientifica, clinica, sociale ed economica della vaccinazione per adulti

Tra le conquiste della medicina moderna, l'immunizzazione tramite vaccinazione rappresenta sicuramente uno degli interventi clinicamente più efficaci. Il successo dell'immunizzazione ha contribuito decisamente all'aumento dell'aspettativa di vita e alla riduzione delle patologie infettive viste lungo tutto il ventesimo secolo. Questo successo è, per la maggior parte, dovuto agli eccellenti risultati ottenuti con l'immunizzazione infantile. Sebbene la vaccinazione adulta potenzialmente abbia gli stessi effetti benefici di quella infantile, i più ridotti tassi vaccinali negli adulti, rispetto a quelli nei bambini, hanno fortemente limitato questi effetti.

Le strategie vaccinali nella popolazione adulta variano in base all'età, alle comorbidità sottostanti, ai rischi legati allo stile di vita e ai contatti nell'ambito domestico-familiare. In situazioni del genere, la vaccinazione ha un duplice obiettivo: fornisce ai singoli individui un'immunità potenziata e permette di proteggere gli altri soggetti della comunità, soprattutto quelli più deboli (bambini, anziani, soggetti immunocompromessi), tramite l'immunità di gregge ("herd immunity").

In altre situazioni, l'obiettivo primario della vaccinazione è la possibilità di proteggere i più vicini contatti del soggetto cui è destinata la vaccinazione. Ad esempio, immunizzando i novelli genitori contro influenza e pertosse, si protegge non solo

questi soggetti, ma – cosa più importante – si riduce la possibilità di trasmissione di queste al loro neonato, che ha un rischio di morbilità e mortalità molto più grande per queste patologie. Questa strategia, nota come "cocooning"¹, permette infine a soggetti vaccinati di poter entrare in contatto con pazienti immunocompromessi con relativa sicurezza.

Da una decina di anni, la comunità medico-scientifica ha messo grande enfasi nell'educazione degli operatori sanitari (medici e non) e del pubblico sull'importanza delle vaccinazioni per adulti. Negli Stati Uniti, il *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) iniziò già nel 2002 a pubblicare un calendario annuale delle vaccinazioni per la popolazione adulta, allo stesso modo di quanto fatto per le vaccinazioni infantili a partire dal 1983, con l'obiettivo di incrementare il tasso di vaccinazione per adulti contro influenza, pneumococco, Herpes Zoster ed epatite B. Anche il recente nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Nazionale 2017-2019 va in questa direzione, promuovendo un ampliamento dell'offerta vaccinale per i giovani adulti e gli anziani e un progressivo incremento delle coperture vaccinali nel prossimo triennio. Questi sforzi, scientifici e di sanità pubblica, possono essere sup-

portati dall'attività di raccomandazione e/o somministrazione del medico di medicina generale (MMG) delle vaccinazioni appropriate durante tutto il corso della vita degli individui. Le istituzioni sanitarie devono confrontarsi, infatti, con nuove sfide di salute pubblica, sempre più importanti e derivanti dall'incremento della speranza di vita:

- il progressivo incremento del numero di soggetti affetti da patologie croniche ha prodotto una popolazione di soggetti fragili che nel corso di malattie infettive, vaccino-*prevenibili*, possono più frequentemente andare incontro a complicanze, o a peggioramento della patologia cronica sottostante, la cui gestione, clinica e non, è complessa, con elevati costi sul versante sociale, sanitario ed economico;
- l'invecchiamento attivo e in salute: l'allungamento dell'età in condizioni di buona salute, inoltre, ha ampliato la popolazione di soggetti adulti e anziani attivi che possono dedicarsi ad attività lavorative o di tempo libero molto al di là dell'epoca del pensionamento; queste persone svolgono un rilevante ruolo di supporto economico, sociale e familiare;
- il fenomeno dell'immunosenescenza, riducendo progressivamente la funzione del sistema immunitario, non garantisce un'adeguata risposta fisiologica alle malattie infettive e si associa con la riduzione dell'immunità acquisita nell'infanzia. Questo fenomeno rende necessario programmare interventi d'immunizzazione di richiamo (*booster*). In aggiunta a quello scientifico, il valore

¹ La forma verbale "to cocoon" in lingua inglese significa "proteggere come in un bozzolo" e la forma sostantivizzata "cocooning" viene usata per indicare la "tendenza a passare tutto il tempo libero nella propria abitazione, allestita come un ambiente quanto più possibile confortevole e accogliente" (cit. Vocabolario Treccani online).

economico delle vaccinazioni è un aspetto che dovrebbe favorirne massicci investimenti per una massima diffusione: la riduzione delle malattie prevenibili da vaccino comporta un risparmio di costi (diretti e indiretti) che a medio e lungo termine ha un impatto positivo sulla sostenibilità economico-finanziaria dei sistemi sanitari nazionali, garantendo un utilizzo equo e redditizio delle scarse risorse disponibili. Infine, non possiamo dimenticarci del valore sociale della pratica vaccinale: il raggiungimento di un'elevata copertura immunitaria nella popolazione bersaglio (immunità di gregge) significa proteggere coloro che non possono beneficiare della vaccinazione per condizioni cliniche che ne impediscono l'immunizzazione.

La prevenzione è una delle risposte più appropriate per affrontare la sfida di garantire a tutti le migliori condizioni di vita in quanto contribuisce a migliorare la salute di una popolazione che invecchia. Oggi, secondo le stime pubblicate in *Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. National Health Accounts 2013* [Comptes Nationaux de la Santé 2013, Paris, France: 2014], la vaccinazione impegna circa lo 0,3-0,5% della spesa sanitaria in Paesi dell'UE come la Francia e l'Italia e rappresenta uno degli interventi sanitari dal miglior profilo costo-beneficio. Le vaccinazioni, grazie ai casi di malattia prevenuti e alle relative complicanze evitate, possono generare importanti risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale oltretutto per la società stessa. Un significativo esempio, in base ai dati elaborati e pubblicati da Preaud et al. nel 2014, è quello della vaccinazione anti-influenzale che ha consentito, con gli attuali tassi di copertura vaccinale (> 50%) su tutta la popolazione osservata, di evitare 1,6 milioni di casi, 45.000 ospedalizzazioni e 700.000 visite specialistiche, di risparmiare in questo modo 248 milioni di euro e di salvare più di 25.000 persone l'anno.

Incrementare i tassi di vaccinazioni per la popolazione adulta

Per quanto riguarda la strutturazione di un percorso vaccinale lungo tutto il corso della vita di un individuo, in Italia, da qualche anno, la SIMG (Società Italiana di Medicina

Generale e delle Cure Primarie) ha concretizzato sforzi e progetti volti a creare una proposta vaccinale integrata non solo per l'infanzia ma anche per l'età adulta.

A proposito di costi relativi alle mancate vaccinazioni, nell'edizione della Gazzetta Ufficiale (serie generale n. 41, in data 18.02.2017) in cui è stato pubblicato il nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, veniva stimato anche un "*costo della malattia in assenza di vaccinazione e riduzione annua dei costi diretti stimati per la malattia*", di cui pubblichiamo qui uno stralcio relativo alle vaccinazioni per adulti/anziani (Tab. I). Pertanto, al fine di garantire alla popolazione generale condizioni di vita per quanto possibile in buono stato di salute fino all'età avanzata, e per consentire la protezione da gravi complicanze derivanti da malattie infettive in malati cronici, risulta opportuno fornire indicazioni univoche in merito alle vaccinazioni indicate in ogni età e ai soggetti appartenenti a gruppi a maggior rischio di gravi conseguenze cliniche. Oltre alle strategie vaccinali basate sull'età, un versante di grande rilievo delle politiche vaccinali è rappresentato dalle strategie basate sulla presenza di condizioni di rischio di natura clinica: pazienti affetti da patologie croniche (malattie cardiovascolari, respiratorie, oncoematologiche, metaboliche, renali croniche, disordini immunologici e HIV) presentano maggiore vulnerabilità e fragilità e, pertanto, rientrano, indipendentemente dall'età, in gruppi di soggetti per i quali sono indicate specifiche vaccinazioni. Nonostante i dimostrati benefici dei vaccini, i tassi di immunizzazione della popolazione adulta continuano a essere a un livello troppo basso, un dato oggi inaccettabile. Ciò rispecchia da una parte le difficoltà di individuare capillarmente tali soggetti, offrendo loro attivamente le vaccinazioni indicate e monitorando i progressi nel raggiungimento degli obiettivi di protezione della popolazione target, dall'altra alla pericolosa, immotivata e irresponsabile deriva anti-scientifica che, a seguito delle attività dei gruppi anti-vaccinisti, ha portato troppe persone con scarse o nulle conoscenze medico-scientifiche a dubitare dell'efficacia e della sicurezza delle vaccinazioni per motivi che esulano da criteri scientifici, e che risultano estremamente fragili, a cui si contrappongono

invece numerosi e solidi dati portati dalla letteratura scientifica in merito.

Per migliorare i tassi di vaccinazione negli adulti, sono state proposte molte raccomandazioni orientate ai singoli individui e molte iniziative di sanità pubblica, volte alla corretta comunicazione e all'attiva promozione della pratica vaccinale per gli adulti oltre che per i bambini:

- campagne di formazione e informazione diffuse tramite mass-media (quotidiani, TV, radio, web) sulle malattie prevenibili con vaccino e sulle vaccinazioni, basate su una solida conoscenza scientifica al fine di rendere consapevole il cittadino, nel proprio stesso interesse oltre che della collettività, sia delle strategie in atto sia dei benefici attesi;
- contrasto alla disinformazione (vale a dire informazione non coerente con la conoscenza scientifica e con la posizione delle Autorità Sanitarie) fornita agli utenti/cittadini da operatori sanitari facenti parte del sistema sanitario nello svolgimento delle loro funzioni e prerogative pubbliche;
- accertarsi che la proposta della vaccinazione arrivi a tutti (sistema attivo di avviso/richiami; allegata al cedolino mensile per tutti gli operatori sanitari di ASL e ospedali; inviata al compimento del 60° anno di età, allo stesso modo degli screening regionali);
- portare la vaccinazione il più vicino possibile al posto di lavoro (per chi lavora in aziende, tramite la visita di idoneità del medico competente);
- differenziazione delle strategie di intervento in base all'età o al rischio demografico con monitoraggio e sorveglianza dell'omessa vaccinazione e delle coperture vaccinali;
- garantire attivamente un'offerta vaccinale ampia e innovativa, basata su solide acquisizioni scientifiche e in linea con le posizioni internazionali (counseling attento, pragmatico, scrupoloso e scientificamente corretto ed esaustivo), evitando diseguità di accesso alla popolazione, attraverso il coinvolgimento sinergico di AUSL, Medicina Generale, organizzazioni territoriali delle Cure Primarie (Distretti, Case della Salute, AFT, UCCP), operatori sanitari (non solo medici, ma anche infermieri)

e specialisti delle strutture ospedaliere e degli ambulatori/strutture territoriali convenzionate;

- osservanza della raccomandazione alla profilassi vaccinale degli operatori sanitari, non escludendo l'obbligatorietà in casi di emergenza² (non possiamo negare che un MMG che trascuri le vaccinazioni per sé stesso e per i propri familiari sia scarsamente credibile agli occhi di un paziente).

Occorre però sottolineare che promuovere la vaccinazione per poi renderla scarsamente accessibile o poco confortevole è certamente un'occasione persa: piccole e/o grandi mancanze sul piano organizzativo e logistico, insieme anche a costi non irrilevanti (per tutti quelli che vorrebbero vaccinarsi ma non rientrano in criteri di gratuità o compartecipazione della spesa) dato il periodo storico che vede una profonda crisi economico-finanziaria, spesso conducono a una mancata vaccinazione, in quanto il paziente desiste di fronte a tutti quei problemi che percepisce come deficit delle istituzioni di sanità pubblica.

I MMG, che ben conoscono la storia clinica dei loro assistiti, dovrebbero considerare specificatamente età, lavoro, stile di vita e condizioni mediche per creare un piano di vaccinazione efficace per ciascun paziente. Esperti e società scientifiche concordano nel ritenere che un approccio vaccinale per tutta la vita possa garantire elevate coperture vaccinali nella popolazione adulta. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in un recente report, ha specificamente trattato la rilevanza delle politiche vaccinali per gli adulti in ottica dell'invecchiamento della popolazione: promuovere strategie di *healthy ageing*, tra le quali un approccio alla vaccinazione "per tutta la vita" (*life course*) e la necessità di promuovere le vaccinazioni con idonei programmi formativi e informativi.

L'immunosenescenza e le vaccinazioni

Un declino della risposta immunitaria correlato all'età comporta una maggiore suscettibilità alle infezioni e un rischio di maggiore gravità della malattia infettiva negli anziani, fenomeno che, associato alle frequenti patologie concomitanti, rappresenta una sfida per la salute pubblica. Le malattie nell'anziano tendono a essere più gravi e hanno un impatto maggiore in termini di morbosità, disabilità, qualità della vita e mortalità. Tuttavia, alcune delle più comuni infezioni (ad es. influenza, infezione pneumococcica) sono prevenibili con l'impiego dei vaccini, ma la conoscenza da parte della popolazione (specialmente quella a rischio) dei benefici da essi derivati e l'utilizzo di queste strategie preventive sono ancora troppo scarse. La vaccinazione nella popolazione adulta deve diventare un componente chiave delle strategie atte a favorire, insieme all'implementazione di altri interventi preventivi volti a promuovere uno stile di vita sano, il mantenimento di un buono stato di salute nel lungo termine. Ciò in considerazione delle numerose e solide evidenze che la letteratura scientifica ha prodotto a supporto dei benefici che questo approccio ha su morbosità, mortalità e qualità della vita. In effetti, senza un programma vaccinale specificamente mirato sugli adulti di 60 o più anni di età, le malattie infettive in questa popolazione rimarranno un grande problema per le autorità sanitarie, a maggior ragione se teniamo conto dell'ulteriore aumento, previsto nei prossimi anni, della popolazione di età ≥ 65 anni. Il miglioramento della qualità di vita è anch'esso un importante risultato da considerare in ogni strategia di invecchiamento in salute.

Il nuovo PNPV 2017-2019 e le vaccinazioni per gli adulti

Gli obiettivi del PNPV 2017-2019 sono molteplici e comprendono tutte le vaccinazioni a partire dall'età infantile fino a quella adulta. In questo articolo cercheremo di focalizzarci su tutte le pratiche vaccinali prevalentemente inerenti all'età adulta (che per convenzione viene fatta partire dal compimento del 18° anno di età) che secondo le previsioni del PNPV dovranno vedere un sostanziale aumento delle coperture nei prossimi 3 anni.

Vaccinazione anti-influenzale

Nel 2003 l'OMS ha indicato ai Paesi membri di attivare con urgenza politiche vaccinali in grado di produrre un incremento delle coperture per l'influenza in tutte le categorie target (persone ad alto rischio e soggetti di età ≥ 65 anni), raggiungendo come valore minimo accettabile il 75% nel 2010. Il valore di copertura vaccinale ottimale è indicato, invece, nel 95%. Pertanto, gli obiettivi della campagna vaccinale stagionale contro l'influenza sono la riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte, e la riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità. La vaccinazione induce una risposta immunitaria che protegge il soggetto dall'influenza (protezione individuale), ciò è particolarmente importante per i soggetti per i quali le complicità dell'influenza sarebbero particolarmente gravi (ad es., soggetti ≥ 65 anni e pazienti affetti, ad es., da malattie croniche); inoltre, riducendo il numero dei malati e la diffusione dei virus influenzali da parte dei soggetti infetti, si riduce il rischio di trasmissione dei virus agli altri membri della collettività, e si limita la circolazione interumana dei virus (protezione collettiva). A causa dell'alto tasso di mutazioni dei virus dell'influenza, il sistema immunitario non ha la capacità di proteggere ogni anno l'organismo contro le nuove varianti virali. Pertanto, a causa di questa potenziale variabilità, annualmente viene modificata la composizione dei vaccini disponibili per fronteggiare i ceppi virali predominanti previsti per l'anno venturo. L'OMS pubblica le raccomandazioni due volte l'anno, una volta per ciascun emisfero, queste vengono recepite dalle agenzie regolatorie nazionali (in Italia dal Ministero della Salute) che, analizzando i risultati delle analisi genetiche e antigeniche e delle proprietà di crescita, indicano l'inserimento di un ceppo antigenicamente simile, o meglio, analogo al virus raccomandato. Solitamente ci sono due tipologie di vaccini per l'influenza, entrambi inattivati: un vaccino trivalente, che comprende 3 ceppi influenzali (due sottotipi A e un *lineage B*), e un vaccino quadrivalente che comprende 4 ceppi influenzali (due sottotipi A e due *lineage B*). I vaccini trivalenti (TIV) contengono tre ceppi virali raccomandati annualmente dagli enti regolatori, mentre i vaccini quadrivalenti (QIV) ne contengono

² Oltre all'obbligatorietà, sarebbe opportuno prevedere delle norme sanzionatorie in caso di rifiuto che siano efficacemente e paradigmaticamente applicabili (fino anche all'allontanamento dalle strutture ospedaliere/ambulatoriali/territoriali convenzionate laddove necessario).

gono quattro, rappresentati, nello specifico, da: un sottotipo H3N2 del virus influenzale A, un sottotipo H1N1 del virus influenzale A e uno (TIV), o due (QIV) lineage di virus influenzale B. Le diverse formulazioni di vaccini disponibili, infine, possono differire tra loro per la via di somministrazione (intramuscolare o intradermica), per formazione (frammentato – *split* – o a sub-unità), e per assenza o presenza di sostanze ad attività adiuvante. L'OMS stima che la vaccinazione antinfluenzale prevenga il 70-90% dei casi di influenza tra gli adulti sani; i dati pubblicati da Nichol et al. (2007) indicano, in una popolazione di soggetti ≥ 65 anni affetti da BPCO, una riduzione del 27% del rischio di ospedalizzazione per polmonite o influenza e del 48% del rischio di decesso. L'efficacia dei vaccini anti-influenzali dipende dall'età dei soggetti a cui vengono somministrati, così come dal grado di similarità tra i ceppi contenuti nel vaccino e i virus circolanti predominanti. I bambini di età > 6 mesi, gli adulti di età ≥ 65 anni e le donne in gravidanza dovrebbero ricevere il vaccino anti-influenzale. È stato dimostrato che il vaccino è sicuro e con effetti favorevoli in gravidanza: gli studi dimostrano che vaccinare donne in gravidanza porta a una riduzione pari al 29% di malattie respiratorie febbrili per le gestanti e a una riduzione pari al 36% per i loro neonati nei primi 6 mesi di vita. Studi epidemiologici (Bonanni 2012 e 2017; Flore 2010; Garattini 2011; Treanor 2016; WHO 2012) hanno peraltro evidenziato che la copertura vaccinale anti-influenzale nelle categorie a rischio (broncopneumopatici cronici, diabetici, cardiopatici) è particolarmente bassa (attestandosi infatti al 25% per la stagione 2016-2017 [Circolare Ministero della Salute 2017], mentre le coperture nei soggetti di oltre 65 anni appaiono migliori, seppure, tuttavia, in riduzione negli ultimi anni).

Vaccinazione anti-pneumococcica

Le malattie pneumococciche rimangono un problema di salute pubblica importante che causa un'elevata morbilità e mortalità: i dati in Italia confermano che i valori più elevati di incidenza di malattie pneumococciche invasive si riscontrano nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni e nella fascia pediatrica, ma, se mettiamo a confronto i dati degli ultimi anni (2008-2012),

si osserva un incremento significativo nella fascia di età ≥ 65 anni. I crescenti livelli di resistenza di *S. pneumoniae* agli antibiotici osservati negli ultimi decenni hanno reso più complicata la gestione delle patologie: nel 15-30% dei casi, *S. pneumoniae* presenta una poliresistenza.

A oggi abbiamo a disposizione due tipi di vaccino anti-pneumococcico: il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV-23) e il vaccino coniugato 13-valente (PCV-13), entrambi ben tollerati. Il PPV-23 è costituito da polisaccaridi capsulari purificati dei 23 sierotipi che più frequentemente causano malattie pneumococciche: induce una risposta immunitaria T-indipendente e la durata dell'immunità conferita è pari a circa 5 anni. È possibile una rivaccinazione a distanza di 5 anni dalla precedente somministrazione; non ci sono dati solidi su efficacia e sicurezza di ulteriori dosi. I dati degli studi sul vaccino PCV-13 nei soggetti al di sopra dei 50 anni di età mostrano che l'immunogenicità del vaccino coniugato è significativamente superiore a quella del PPV-23 sulla maggior parte (8/12) dei sierotipi comuni ai due vaccini: il PCV-13, infatti, essendo coniugato, induce una risposta T-dipendente con produzione di IgG a maggiore affinità e una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV-13, sia di una successiva vaccinazione con PPV-23. Pertanto, il vaccino PCV-13 può essere raccomandato per adulti ≥ 50 anni indipendentemente dalla loro storia vaccinale e di solito viene inoculato prima del PPV-23. La sequenzialità tra i due vaccini prevede un intervallo di tempo di almeno un anno per garantire la maggiore protezione raggiungibile in termini di risposta immunologica e di aumento della copertura sierotipica (in quanto il vaccino PPV-23 può tutelare anche nei confronti delle malattie pneumococciche causate da sierotipi aggiuntivi non presenti nel vaccino coniugato).

Vaccinazione anti-Herpes Zoster

L'*Herpes Zoster* (HZ), noto anche come "fuoco di Sant'Antonio", è una patologia comune e debilitante causata dalla riattivazione del virus della Varicella Zoster (VZV) che mostra un'incidenza che cresce con l'aumentare dell'età e/o la riduzione della risposta immunitaria cellulo-mediata (le cel-

lule T della memoria, VZV specifiche, infatti, si riducono con l'età, soprattutto a partire dai 50 anni). Diversi studi suggeriscono che oltre all'età, le condizioni di salute come il diabete, la BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), le cardiopatie, la depressione maggiore, gli eventi stressanti della vita e trattamenti immunosoppressivi possono aumentare il rischio di HZ, in quanto possono ridurre la risposta cellulo-mediata al virus. Ciò nonostante circa il 90% dei pazienti affetti da HZ sono immunocompetenti. Il PNPV 2017-2019 individua alcuni soggetti a rischio per la presenza di alcune comorbidità che può aumentare il rischio di patologia da HZ o aggravarne il quadro sintomatologico. Oltre alla fascia d'età anziana la vaccinazione va quindi offerta in presenza di: diabete mellito, patologie cardiovascolari, BPCO, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva. L'incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo, correlata all'età della popolazione: da 2-3/1000 persone/anno fra 20 e 50 anni a 5/1000 nella sesta decade, 6-7/1000 nella settima-ottava decade fino a più di 10/1000 dalla nona decade di vita. In Europa è stata concessa dal 2006 l'autorizzazione all'immissione in commercio per un vaccino vivo attenuato contenente VZV, ceppo Oka/Merck, a elevato contenuto antigenico. Il vaccino anti-HZ agisce diversamente da altri vaccini comunemente usati in quanto non previene l'infezione (o le conseguenze della stessa da parte di un patogeno che proviene dall'esterno), ma contrasta la riattivazione e replicazione virale di un patogeno, il VZV, già presente e latente all'interno dei gangli nervosi delle radici sensitive del midollo spinale. Il vaccino, ben tollerato e sicuro, è indicato, in una singola dose, per la prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica associata all'HZ nei soggetti di età ≥ 50 anni a eccezione dei soggetti seriamente immunodepressi (trattandosi di un vaccino vivo attenuato). Nel trial clinico il vaccino anti-HZ è risultato efficace nel prevenire la malattia nel 51% dei casi, mentre in coloro che hanno sviluppato HZ, il vaccino ha diminuito la severità di malattia e la durata del dolore nel 57% dei casi e ha prevenuto lo sviluppo della nevralgia post-erpetica approssimativamente nel 66% dei casi. La durata degli effetti protettivi del vaccino anti-HZ non è stata determinata, tuttavia studi recenti mostrano che la

protezione dura almeno 4 anni. L'efficacia del vaccino diminuisce con l'età, mostrandosi più efficace nella fascia di età tra i 60 e i 69 anni rispetto a quelli di età pari o superiore a 70 anni. Attualmente è in fase avanzata di autorizzazione europea da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) un nuovo vaccino (a subunità e adiuvato), che sarà disponibile probabilmente nel 2018 in Italia ed Europa ma già approvato in Canada e USA, che negli studi clinici randomizzati ha dimostrato un'efficacia superiore al 90% nella prevenzione dell'HZ e della nevralgia post-erpetica in tutti i soggetti di età \geq a 50 e 70 anni, rispettivamente.

Vaccinazione anti-meningococcica

Le infezioni invasive da meningococco sono più frequenti tra i bambini di età $<$ 5 anni, ma la malattia colpisce anche gli adolescenti e gli adulti (specialmente giovani adulti). Il sierotipo C è uno dei più rappresentati nei Paesi Europei, Italia compresa. L'altro sierotipo più diffuso nel nostro paese è il ceppo B per il quale è disponibile da 3 anni anche in Italia un vaccino di nuova concezione capace di indurre una robusta risposta anticorpale. Gli altri sierotipi A, W135 e Y, contenuti nel vaccino coniugato tetravalente, sono più rari nel nostro Paese, anche se il sierotipo Y è in aumento, soprattutto tra gli adolescenti e i giovani adulti. Le patologie invasive da meningococco, pur non frequenti, costituiscono una seria minaccia alla salute e sono, tra le malattie prevenibili mediante vaccino, quelle percepite come più drammatiche dalla popolazione. Il verificarsi anche di relativamente pochi casi di malattia rappresenta un evento drammatico, gravato da un'elevata probabilità di morte e di sequele permanenti.

Come prima accennato, è opportuno suddividere le tipologie di vaccino antimeningococcico: i vaccini coniugati, anti-meningococco C (monovalente) e anti-A/C/Y/W135 (tetravalente), e il vaccino anti-meningococco B. Per quanto riguarda i primi, entrambi contengono antigeni polisaccaridici capsulari coniugati che evocano una risposta immunitaria T-mediata. Più del 98% degli adulti sani che riceve il vaccino anti-meningococco coniugato mono- o tetravalente sviluppa un titolo anticorpale protettivo con una immunità che dura 5 anni, pertanto, in base alla condizioni clinica, potrebbe

essere necessaria una dose di richiamo. Il vaccino anti-meningococco B, disponibile ora anche in Italia, è ottenuto con tecniche di "reverse vaccinology": questo vaccino (4CMenB) contiene tre proteine ricombinanti (fHbp: *factor H binding protein*, NadA: *Neisserial adhesin A*, NHBA: *Neisserial Heparin Binding Antigen*) e OMV ("outer membrane vesicles") derivati dal ceppo epidemico della Nuova Zelanda (NZ98/254) del meningococco B, capaci di indurre una robusta risposta anticorpale. Data la sua recente introduzione, non ci sono ancora molti studi in letteratura, ma quelli presenti, tre condotti su soggetti di età tra 11 e 24 anni e uno in soggetti di età tra i 18 e i 50 anni, dimostrano che una risposta anticorpale in più del 98% dei soggetti dopo le due dosi di vaccino e la persistenza del titolo anticorpale protettivo a 18 e a 23 mesi dopo la seconda dose variava dal 77% al 94% dei soggetti. Sebbene questi primi dati siano incoraggianti, ovviamente ulteriori studi saranno necessari per ottimizzare l'esperienza vaccinale con questo nuovo vaccino.

La vaccinazione con vaccino monovalente anti-meningococco C coniugato o con vaccino tetravalente A/C/Y/W135 coniugato, per gli adulti sani che ricevono la loro prima dose all'età di 16 anni o dopo, non è necessaria una dose di richiamo. Dopo l'età di 21 anni, la vaccinazione di routine di persone che non hanno un alto rischio di esposizione non è raccomandata ma il vaccino tetravalente coniugato A/C/W135/Y è raccomandato, con due dosi distanziate tra loro di almeno 8-12 settimane, a tutti i soggetti a rischio di conseguenze per patologie meningococciche come pazienti affetti da emoglobinopatie (talassemia e anemia falciforme), asplenia funzionale o anatomica, condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi), diabete mellito, insufficienza renale cronica (clearance creatinina $<$ 30 ml/min), immunodeficienze congenite o acquisite, infezione da HIV, epatopatie croniche, perdita di liquido cerebrospinale (traumi, interventi neurochirurgici), anomalie immunologiche. Altre condizioni che possono costituire indicazione alla vaccinazione con una sola dose sono la nuova assunzione quale militare

in ferma volontaria, l'effettuazione di frequenti viaggi o il soggiorno in Paesi in cui la malattia meningococcica è iperendemica o epidemica (ad es. "cintura della meningite" dell'Africa sub-sahariana). Ovviamente anche i medici e gli operatori sanitari dovrebbero provvedere alla vaccinazione anti-meningococcica tetravalente. Infine, è utile sempre ricordare che la vaccinazione anti-meningococcica è esemplificativa del valore clinico ma anche sociale dei vaccini: la vaccinazione di massa nel 1999 in Gran Bretagna ha dimostrato efficacemente come il vaccino anti-meningococcico non solo protegge dall'infezione ma impedisce drasticamente, se non azzerava, la circolazione del batterio nelle fasce di età più colpite e questo dato dovrebbe spingere sempre più medici e istituzioni di sanità pubblica a diffondere la vaccinazione capillarmente su tutto il territorio. Lo stesso discorso merita il vaccino anti-meningococcico B: rappresenta una necessità epidemiologica ed etica tanto quanto quella per A/C/W135/Y, pertanto si raccomanda il suo utilizzo per la vaccinazione gratuita dei soggetti a rischio di tutte le età con comorbidità (le stesse di quelle per la vaccinazione tetravalente A/C/Y/W135) o per attività lavorativa (ad es. medici, infermieri, operatori che lavorano nei laboratori di microbiologia, esposti alla *Neisseria meningitidis*) e in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti.

Vaccinazione anti-difterite-tetano-pertosse

Riteniamo opportuno riportare anche questa vaccinazione, solitamente limitata all'età infantile, in quanto l'epidemiologia e le evidenze ci dicono invece che si tratta di patologie che in qualche modo coinvolgono anche l'età adulta: difterite, tetano e pertosse.

La difterite, oggi, è considerata una malattia sotto controllo in Europa. Tuttavia, i casi fatali pediatrici verificatisi in Spagna nel 2015 e in Belgio nel 2016 hanno riportato l'attenzione sulla necessità di mantenere elevata la protezione contro la malattia mediante la vaccinazione di tutte le fasce di età, inclusa quella adulta.

Un recentissimo studio europeo, che ha compreso l'Italia, ha purtroppo evidenziato

FIGURA 1.

Percentuale di soggetti non protetti contro la difterite in alcuni Paesi europei (da Weinberger et al., 2017, mod.).

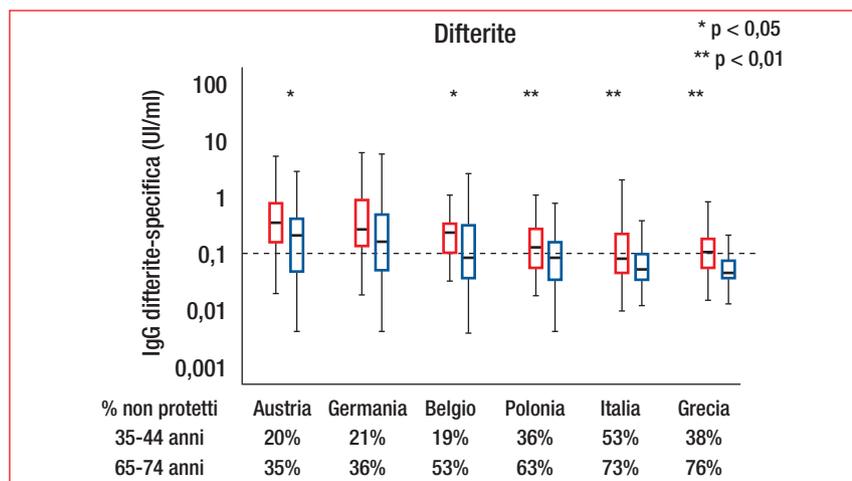
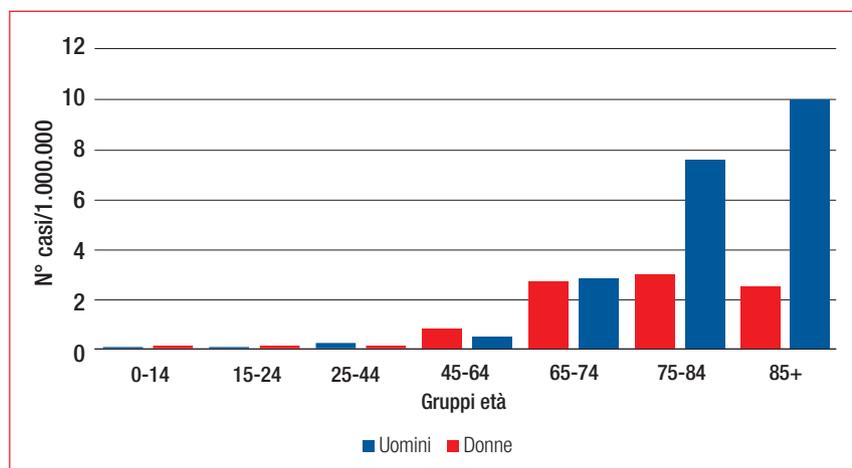


FIGURA 2.

Incidenza dei casi di tetano notificati in Italia nel periodo 2001-2010 (da Filia et al., 2014, mod.).



che nel nostro Paese la quota di soggetti NON protetti contro la difterite è molto alta, attestandosi oltre il 70% negli individui di età maggiore di 65 anni (Fig. 1).

A detta degli autori dello studio, il motivo di tale allarmante risultato sarebbe da riferire alla mancanza di consapevolezza sul valore della vaccinazione anti-difterica da parte della popolazione e dal mancato monitoraggio da parte dei medici curanti dello stato vaccinale degli assistiti.

Nonostante il tetano sia una malattia completamente prevenibile, uno studio di seroprevalenza recente mostra che, in Italia, si continuano a verificare casi di tetano

e i tassi di notifica e di ospedalizzazione riportati risultano più alti rispetto a quelli di altri paesi europei. Nella gran parte dei casi riscontrati si trattava di soggetti non vaccinati o con vaccinazione incompleta; l'80% dei casi si è verificato in soggetti di età superiore ai 64 anni e con una incidenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini (Fig. 2). I dati di seroprevalenza della popolazione studiata mostrano livelli di suscettibilità che aumentano all'aumentare dell'età degli individui, infatti più del 50% dei soggetti con un'età compresa fra 45 e 65 anni e oltre i due terzi dei soggetti di età superiore ai 65 anni avevano livelli anticorpali

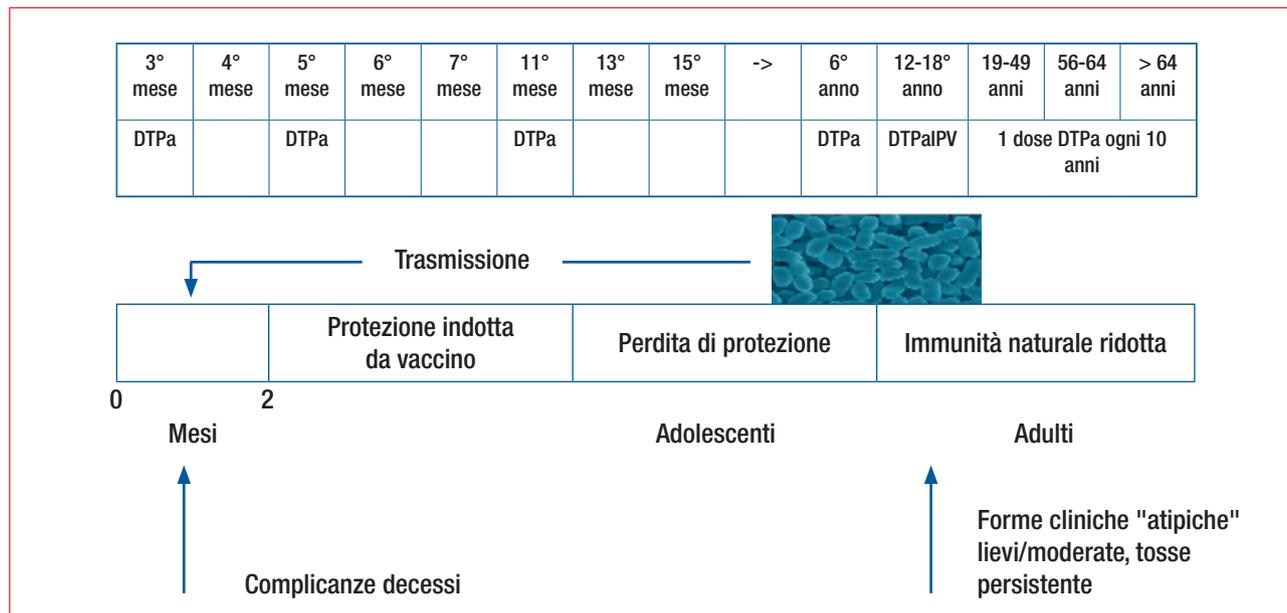
bassi (< 0,01 UI/ml), tali da non garantire protezione. Poiché il tetano si contrae direttamente dall'ambiente, elevate coperture vaccinali dell'infanzia o dell'adolescenza non determinano la cosiddetta "immunità di gregge", rendendo importanti i richiami decennali in età adulta.

La pertosse continua a costituire un rilevante problema di sanità pubblica, anche in paesi come l'Italia. Si tratta di una malattia altamente contagiosa, che può colpire da 12 a 17 persone (casi secondari) a partire da un ammalato (caso indice) in una popolazione interamente suscettibile. Non esistono correlati di siero-protezione per la pertosse, ovvero non è possibile stabilire con certezza lo stato di protezione o suscettibilità di un individuo. La storia naturale della malattia ci insegna che la pertosse non conferisce una immunità permanente. Tale immunità infatti, sia ingenerata dal vaccino o dalla malattia, si riduce progressivamente in un periodo compreso tra i 5 e i 15 anni rendendo l'individuo nuovamente suscettibile alla malattia stessa. Ecco perché è necessario effettuare periodici richiami vaccinali di pertosse, senza bisogno di verifiche sierologiche; altrimenti si creano ambiti (le cosiddette "sacche suscettibili") in cui *Bordetella pertussis*, il batterio responsabile della pertosse, continua a circolare, soprattutto all'interno del nucleo familiare (Fig. 3).

In Italia, dopo l'introduzione dei vaccini acellulari, la distribuzione dei casi di pertosse notificati per classi di età è in continua evoluzione, con oltre la metà dei ricoveri/anno per pertosse che si verifica nel primo anno di vita. Inoltre, le rilevazioni recentemente condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno confermato come la pertosse sia molto diffusa nella popolazione adulta italiana. Uno studio di seroprevalenza ha confrontato le percentuali di soggetti adulti con infezione recente rilevate negli anni 1996-97 con quelle degli anni 2012-13. La maggiore prevalenza di soggetti con "pertosse recente" si è riscontrata nella fascia di età 20-29 anni, tuttavia risulta di particolare interesse l'incremento di soggetti recentemente esposti alla malattia nella fascia di età > 60 anni, dove si è passati dal 18,6% degli anni precedenti al 38,8% ($p < 0,0001$) del periodo 2012-13. È importante ricordare che la pertosse

FIGURA 3.

Ciclo di trasmissione della pertosse e sedute vaccinali per difterite-tetano-pertosse secondo il PNPV (da Tozzi et al., 2012, mod.).



contratta in età adulta può causare comorbidità (polmonite, incontinenza urinaria, sinusite, ecc.) e un aumento significativo di costi per il SSN.

La vaccinazione contro la pertosse in età adulta ha una doppia valenza, da una parte proteggere direttamente gli individui vaccinati e dall'altra garantire indirettamente la massima protezione ai neonati dato che la pertosse contratta nei primi mesi di vita può essere molto grave, o persino mortale. Per ridurre il rischio di pertosse nel neonato è quindi opportuno raccomandare la vaccinazione della gestante nelle ultime settimane di gravidanza (dalla 28^a alla 32^a) determinando il trasferimento passivo di anticorpi capaci di proteggere il lattante fino all'effettuazione del ciclo vaccinale di base e, come strategia complementare, la vaccinazione di richiamo per tutti i familiari che abbiano stretto contatto con il lattante (cosiddetta "cocoon strategy").

Durante la gravidanza gli anticorpi materni sono trasferiti tramite la placenta al feto: questa immunità "passiva" garantisce protezione al feto contro molte malattie durante i primi mesi di vita, più vulnerabili in quanto il sistema immunitario è ancora immaturo. Questo concetto sta alla base della immunizzazione materna in quanto viene usato per prevenire specifiche malattie immuniz-

zando la futura madre che poi trasferirà gli anticorpi al feto. Tuttavia, esiste ancora una certa riluttanza e diffidenza a immunizzare le donne in gravidanza, nonostante sia una pratica promossa ufficialmente dall'OMS sin dal 1960 (in particolare per tetano, pertosse e influenza). L'immunizzazione materna è considerata la strategia più efficace e sicura per proteggere i neonati che sono a rischio per complicazioni e per trasferire la massima quantità di anticorpi materni al feto è necessario che la concentrazione di anticorpi nel sangue materno sia alta durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza. Molti studi hanno dimostrato che la vaccinazione dTpa durante il secondo o il terzo trimestre della gravidanza è sicura in quanto non associata a complicazioni per donne gravide, feto o neonati. Una recente review sistematica che includeva 21 studi ha confermato la sicurezza e la tollerabilità dell'immunizzazione materna con dTpa. Per quanto riguarda l'efficacia, un recente studio retrospettivo, condotto negli USA dal 2010 al 2015, ha stimato che l'efficacia dell'immunizzazione materna anti-pertosse garantisce protezione ai neonati durante i primi 2-12 mesi di vita rispetto alle prime due dosi di DTPa in neonati: in 148981 neonati, l'efficacia del vaccino dTpa dell'immunizzazione materna era pari al 91% durante i primi 2 mesi di

vita e al 69% durante l'intero anno di vita. Questo studio conferma come la vaccinazione materna sia altamente protettiva contro la pertosse infantile, specialmente nei primi due mesi di vita. Le raccomandazioni circa il timing della immunizzazione materna si basano sulla cinetica anticorpale, la loro breve emivita e la cinetica di trasferimento transplacentare. Se in principio si raccomandava di effettuare la vaccinazione all'inizio del terzo trimestre (26^a o 28^a settimana di gestazione), successivamente ad alcuni studi si è constatato che l'immunizzazione durante il secondo trimestre di gravidanza (13^a-25^a settimana di gestazione) era superiore a quella del terzo trimestre, anche per i neonati prematuri. In base a queste ultime evidenze, nel Regno Unito, da aprile 2016, le raccomandazioni indicano il secondo trimestre (tra la 16^a e la 32^a settimana di gestazione) come il periodo adatto per implementare la vaccinazione dTpa prenatale. Tuttavia, ulteriori studi randomizzati sono necessari per fornire più evidenze.

Per quanto riguarda la pertosse, a differenza dei precedenti Piani Vaccinali (PNPV 2012-14, PNPV 2005-07, PNPV 1999) il nuovo PNPV, in vigore dal 2017, raccomanda un ciclo primario di vaccinazione nel primo anno di vita e due richiami in età pre-scolare e adolescenziale, e introduce nel

Messaggi chiave

1. Influenza:

- la vaccinazione riduce la mortalità del 65% (pazienti con ictus), 55% (pazienti con diabete), 45% (pazienti con malattie cardiovascolari), 60% (pazienti con malattie renali), 53% (pazienti con polmonite), 45% (pazienti affetti da BPCO)
- riduzione del 60% delle riacutizzazioni di BPCO
- riduzione delle ospedalizzazioni pari al 71,4% per tutti gli adulti e pari al 76,8% per gli adulti di età ≥ 50 anni
- raggiungimento di coperture per la vaccinazione anti-influenzale del 75%, come obiettivo minimo perseguibile, e del 95%, come obiettivo ottimale, in soggetti con età ≥ 65 anni e nei gruppi a rischio inclusi tra i LEA, come i soggetti affetti da patologie croniche (ad es. diabete, BPCO, malattie cardio- e cerebro-vascolari).

2. Malattie pneumococciche:

- in Europa, nel 2011, l'incidenza maggiore di malattie pneumococciche invasive si è osservata nella fascia > 65 anni di età
- effettuare vaccinazione prima con PCV-13 e a distanza di almeno un anno con PP-23
- riduzione significativa dei casi di IPD (invasive pneumococcal disease) e CAP
- riduzione con la vaccinazione del 50% del rischio di infarto del miocardio
- raggiungimento di coperture pari al 40% nel 2017, poi 55% nel 2018 e infine 75% nel 2019

3. Herpes Zoster:

- il rischio di sviluppare HZ aumenta con l'aumentare dell'età a partire dai 50 anni
- circa il 20% dei casi di HZ sviluppano una PHN (nevralgia post-erpetica) sino a oltre il 40% dei casi > 60 anni di età
- il PNPV 2017-2019 raccomanda la vaccinazione della coorte dei 65enni e di tutti gli over 50 con fattori di rischio quali diabete mellito, BPCO, cardiopatie, candidati a terapie immunosoppressive
- il PNPV 2017-2019 prevede il raggiungimento di coperture pari al 20% nel 2018, poi 35% nel 2019 e infine 50% nel 2020
- il vaccino già in commercio ha dimostrato in media un'efficacia del 51% nel prevenire l'HZ
- un nuovo vaccino sarà disponibile nel corso del prossimo anno: negli studi registrativi, il candidato vaccino ha dimostrato un'efficacia superiore al 90% in tutte le classi di età

4. Meningococco:

- in Italia sono prevalenti i ceppi C e B
- vaccino tetravalente anti-meningococco A/C/W135/Y: più del 98% degli adulti sani sviluppa un titolo anticorpale protettivo con una immunità che dura 5 anni
- vaccino anti-meningococco B: risposta anticorpale in più del 98% dei soggetti dopo le due dosi di vaccino
- il vaccino tetravalente coniugato A/C/W135/Y è raccomandato, con due dosi distanziate tra loro di almeno 8-12 settimane, a tutti i soggetti con comorbidità e/o a rischio di conseguenze per patologie meningococciche o chi effettua frequenti viaggi o soggiorni in paesi in cui la malattia meningococcica è iperendemica o epidemica
- le raccomandazione per il vaccino anti-meningococco B sono sostanzialmente le stesse: offrire la vaccinazione ai pazienti di tutte le età con comorbidità e/o a chi per attività lavorativa è esposto alla *Neisseria meningitidis* e in caso di comparsa di focolai epidemici ai contatti stretti dei soggetti affetti

5. Differite-tetano-pertosse:

Difterite

- la sieroprotezione contro la difterite è bassa nella popolazione adulta
- la difterite non è stata eliminata e la maggior parte dei casi si presenta nella fascia di età 45-65 anni
- per mantenere il controllo della difterite è necessario avere coperture elevate in tutte le fasce d'età
- il tossoide difterico ha una efficacia stimata del 97%

Tetano

- l'80% dei casi di tetano si presenta in soggetti con età superiore ai 64 anni
- la vaccinazione anti-tetanica è altamente protettiva e dà protezione individuale (no effetto gregge)

Pertosse

- la pertosse colpisce tutte le fasce d'età
- la pertosse è presente e può diffondersi anche tra gli adulti che possono fungere da vettori ed esporre a un elevato rischio i bambini non vaccinati
- la pertosse nell'adulto determina comorbidità e nel neonato è causa frequente di ospedalizzazione
- il vaccino contro la pertosse è efficace, ma non comporta immunità permanente quindi sono necessari i richiami
- il PNPV 2017-2019 raccomanda il richiamo decennale del vaccino dTp e la vaccinazione della donna gestante durante il terzo trimestre di gravidanza ("*maternal immunization*")

richiamo decennale per gli adulti, costituito in precedenza soltanto da vaccinazione anti-tetanica e anti-difterica (dT), la vaccinazione anti-pertosse acellulare (pa). Tale denominazione risale a prima degli anni

'90, quando il vaccino contro la pertosse era ottenuto da un estratto grezzo di colture batteriche, detto pertanto "a cellule intere"; i vaccini anti pertosse disponibili oggi sono costituiti da componenti singoli bene carat-

terizzati e dunque denominati "acellulari". Le tre vaccinazioni in età adulta difterite-tetano-pertosse possono essere effettuate contemporaneamente utilizzando un vaccino combinato dTpa.

Bibliografia di riferimento

- Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, et al. *Challenges for vaccination in the elderly*. *Immun Ageing* 2007;4:9.
- Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, et al, editors. *Meningococcal disease. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. Washington, DC: Public Health Foundation 2009, pp. 177-88.
- Baxter R, Bartlett J, Fireman B, et al. *Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis*. *Pediatrics*. 2017;139 pii: e20164091. doi: 10.1542/peds.2016-4091.
- Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. *Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review*. *BMC Pulm Med* 2017;17:79.
- Bonnanni P e Board ristretto del Gruppo di lavoro vaccini della Stitl. *Vaccinazione antinfluenzale. Razionale e strategie per l'incremento delle coperture vaccinali*. Roma: Carocci editore 2012, pp. 1-46.
- Bonanni P, Bonaccorsi G, Lorini C, et al. *Focusing on the implementation of 21st century vaccines for adults*. *Vaccine* 2017 Aug 11. pii: S0264-410X(17)31036-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.100.
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010*. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:468-70.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:131-5.
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al., for the ZOE-70 Study Group. *Efficacy of the Herpes Zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older*. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.
- Donegan K, King B, Bryan P. *Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study*. *BMJ* 2014;349:g4219.
- Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, et al. *Vaccination against herpes zoster in developed countries. State of the evidence*. *Human Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1177-84.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. *Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis*. *Clin Infect Dis* 2016;62:829-36.
- Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, et al. *Pertussis antibody transfer to pre-term neonates after second - versus third-trimester maternal immunization*. *Clin Infect Dis* 2017;64:1129-32.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual epidemiological report 2014 vaccine-preventable diseases*. Stockholm: ECDC 2014.
- Filia A, Bella A, von Hunolstein C, et al. *Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults*. *Vaccine* 2014;32:639-44.
- Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010*. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62.
- Frazer IH, Levin MJ. *Paradigm shifting vaccines: prophylactic vaccines against latent varicella-zoster virus infection and against HPV-associated cancer*. *Current Opinion in Virology* 2011;1:268-79.
- Nowak GJ, Shen AK, Schwartz JL. *Using campaigns to improve perceptions of the value of adult vaccination in the United States: Health communication considerations and insights*. *Vaccine* 2017;35:5543-50.
- Garattini L, Padula A, Casadei G. *Management of vaccinations in Italy: a national survey after healthcare regionalization*. *J Med Econ* 2011;14:527-41.
- Gonfiantini M, Villani A, Gesualdo F, et al. *Attitude of Italian physicians toward pertussis diagnosis*. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:7, 1485-8.
- Grubeck-Loebenstein B, Wick G. *The aging of the immune system*. *Adv Immunol* 2002;80:243-84.
- Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, et al. *Kinetics of the antibody response to tetanus diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women*. *Clin Infect Dis* 2011;53:885-92.
- Hinman AR, Orenstein WA. *Adult immunization: what can we learn from the childhood immunization program?* *Clin Infect Dis* 2007;45:1532-5.
- www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html.
- I vaccini e le vaccinazioni - 2017*. Documento a cura di Società Italiana di Farmacologia, Società Italiana di Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Federazione Italiana Medici Pediatri.
- Jackson LA, Janoff EN. *Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection*. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38.
- Johnson RW. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia: a review of the effects of vaccination*. *Aging Clin Exp Res* 2009;21:236-43.
- Kang JH, Ho JD, Chen YH, et al. *Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study*. *Stroke*. 2009;40:3443-8.
- Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. *Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes*. *JAMA* 2014;312:1897-904.
- Kimberlin DW, Whitey RJ. *Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster*. *N Engl J Med* 2007;356:1338-43.
- Kuhdari P, Stefanati A, Lupi S, et al. *Meningococcal B vaccination: real-world experience and future perspectives*. *Pathog Glob Health* 2016;110:148-56.
- Ozisik L, Tanriover MD, Rigby S, et al.; European Federation of Internal Medicine ADVICE Working Group. *ADVICE for a healthier life: Adult Vaccination Campaign in Europe*. *Eur J Intern Med* 2016;33:14-20.
- Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al., for the ZOE-50 Study Group. *Efficacy of an adjuvanted Herpes Zoster subunit vaccine in older adults*. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.
- Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, et al. *Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction*. *CMAJ* 2008;179: 773-7.
- Lee GM, Lett S, Schauer S, et al. *Societal Costs and Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults*. *Clin Infect Dis* 2004;39:1572-80.
- Tan L. *Adult vaccination: now is the time to realize an unfulfilled potential*. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2158-66.
- Maggi S. *Vaccination and healthy aging*. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(3 Suppl):3-6.
- Lumbreras Areta M, Eberhardt CS, Siegrist CA, et al. *Antenatal vaccination to decrease pertussis in infants: safety, effectiveness, timing, and implementation*. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 Dec 3:1-6.
- McMillan M, Clarke M, Parrella A, et al. *Safety of tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review*. *Obstet Gynecol* 2017;129:560-73.
- Michel GP, Gusmano M, Blank PR, et al. *Vaccination and healthy ageing: How to make lifecourse vaccination a successful public health strategy*. *Eur Geriatr Med* 2010;1:155-65.
- Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. *Causes, consequences, and reversal of immune system aging*. *J Clin Invest* 2013;123:958-65.
- Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. *Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2014;311:1760-9.
- Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et al. *Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly*. *N Engl J Med* 2007;357:1373-81.

- Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA et al. *Vaccine refusal, mandatory immunization, and the risks of vaccine-preventable diseases*. N Engl J Med 2009;360:1981-8.
- Lu PJ, O'Halloran A, Kennedy ED, et al. *Awareness among adults of vaccine-preventable diseases and recommended vaccinations, United States, 2015*. Vaccine 2017;35:3104-15.
- Palazzo R, Carollo M, Fedele G, et al. *Evidence of increased circulation of Bordetella pertussis in the Italian adult population from seroprevalence data (2012-2013)*. J Med Microbiol 2016 Apr 13. doi: 10.1099/jmm.0.000264.
- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. *Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2009;49:817-40.
- Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, et al. *Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review*. BMC Infect Dis 2013;13:170.
- Poland GA, Schaffner W. *Immunization guidelines for adult patients: an annual update and a challenge*. Ann Intern Med 2009;150:53-4.
- Preaud E, Durand L, Macabeo B, et al. *Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate*. BMC Public Health 2014;14:813.
- Public Health England (PHE). *Vaccination against pertussis (whooping cough) for pregnant women 2016* [cited 2017 April]. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/529956/FV_JUNE_2016_PHE_pertussis_in_pregnancy_information_for_HP_.pdf.
- Sanei F, Wilkinson T. *Influenza vaccination for patients with COPD: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness*. Ther Adv Respir Dis 2016;10:349-67.
- Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, et al. *Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes*. J Pediatr 2013;163:1422-6.
- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. *Evolution of the immune system in humans from infancy to old age*. Proc Biol Sci 2015;282:20143085.
- Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, et al. *Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine*. JAMA. 2012;307:804-12.
- Swanson KA, Schmitt HJ, Jansen KU, et al. *Adult vaccination*. Hum Vaccin Immunother 2015;11:150-5.
- Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, et al. *The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak*. Vaccine 2010;28:8001-7.
- Talbot HK, Zhu Y, Chen Q, et al. *Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalisations in adults, 2011-2012 influenza season*. Clin Infect Dis 2013;56:1774-7.
- Toneatto D, Pizza MG, Maignani V, et al. *Emerging experience with meningococcal serogroup B protein vaccines*. Expert Rev Vaccines 2017;16:433-51.
- Treanor JJ. *Influenza vaccination*. N Engl J Med 2016;375:1261-8.
- Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al. *Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease*. JAMA 2011;305:160-6.
- Vaccines against influenza. WHO position paper*. Weekly Epidemiological Record 2012;87:461-76.
- Tozzi AE, Vitali Rosati G, Ciarrocchi G, et al. *Riduzione del rischio di pertosse nel neonato mediante vaccinazione: la strategia cocoon in Italia*. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2012;XXVI(Suppl 3):1-14.
- Varkey JB, Varkey AB, Varkey B. *Prophylactic vaccinations in chronic obstructive pulmonary disease: current status*. Curr Opin Pulm Med 2009.
- Villarreal Pérez JZ, Ramírez Aranda JM, de la O Cavazos M, et al. *Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women*. Hum Vaccin Immunother 2017;13:128-35.
- Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, et al. *Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study*. BMJ Open 2016;6:e009536.
- Wang CS, Wang ST, Lai CT, et al. *Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality*. Vaccine 2007;25:1196-203.
- Weinberger B, Keller M, Putzer C et al. *Protection against Tetanus and Diphtheria in Europe: the impact of age, gender and country of origin based on data from the MARK-AGE Study*. Exp Gerontol 2017 Oct 7. pii: S0531-5565(17)30516-8. doi: 10.1016/j.exger.2017.08.037.
- Wirsing von König CH, Riffelman M. *Pertussis: an old disease in new clothes*. Euro Surveill 2007;12(9):E1-2.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. *Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants*. N Engl J Med 2008;359:1555-64.
- Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, et al. *Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women*. Am J Obstet Gynecol 2012;207:59.