

Indicazioni pratiche in tema di vaccinazioni pediatriche

Società Scientifica proponente:

SItI- Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

Panel di esperti coinvolti nella stesura del documento:

Vincenzo Baldo, Paolo Castiglia, Rosita Cipriani, Giovanni Gabutti, Sandro Giuffrida, Laura Sticchi, Maria Grazia Zuccali

Aspetti generali

L'obiettivo dei programmi di prevenzione vaccinale è quello di conferire uno stato di protezione a quei soggetti che, per età, condizioni epidemiologiche, di salute, occupazionali o comportamentali, sono esposti al rischio di contrarre determinate infezioni nonché quello di ottenere il controllo o l'eliminazione, quando possibile l'eradicazione, di alcune malattie infettive che possano essere causa di gravi complicazioni o per le quali non esiste terapia.¹

L'analisi dei dati epidemiologici disponibili, non solo in Italia ma anche a livello internazionale, ha progressivamente dimostrato quale sia l'impatto degli interventi vaccinali adottati nel corso degli anni. A prescindere dal raggiungimento dei livelli di copertura desiderati, ogni intervento vaccinale modifica l'epidemiologia dei diversi agenti etiologici (riduzione della morbosità e, generalmente, della circolazione degli agenti infettivi).²

L'assenza o scarso impatto di molte malattie prevenibili con vaccino è dato per scontato, ma è legato al raggiungimento e al mantenimento di elevate coperture vaccinali, che pertanto sono fondamentali.³

Bisogna ricordare che un programma di vaccinazione ha due effetti, uno diretto, per cui la quota di popolazione vaccinata diventa immune (da cui deriva una riduzione del numero delle infezioni), ed uno indiretto, in base al quale, superata una certa soglia di copertura, si ottiene un minor numero di casi di infezione e quindi una ridotta forza dell'infezione stessa (immunità di gregge). Il meccanismo dell'immunità di gregge si innesca però quando vengono raggiunti elevati tassi di copertura vaccinale, generalmente $\geq 95\%$.⁴

L'Italia è sempre stata all'avanguardia in ambito vaccinale e storicamente ha ottenuto risultati eccellenti, soprattutto nella fascia pediatrica. Tuttavia, a partire dal 2013 e per alcuni anni, si è registrato un progressivo calo delle coperture nei confronti sia delle vaccinazioni obbligatorie che di quelle raccomandate che ha determinato nel nostro Paese una copertura media $< 95\%$. Per questo motivo è stato emanato il Decreto legge n. 73 del 7 giugno 2017, Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, modificato dalla Legge di conversione del 31 luglio 2017, n. 119, che ha determinato l'obbligatorietà delle seguenti vaccinazioni per i minori di età compresa tra zero e sedici anni e per i minori stranieri non accompagnati: anti-poliomielitica, anti-difterica, anti-tetanica, anti-epatite B, anti-pertosse, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (mediante l'uso del vaccino esavalente) e anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite e anti-varicella.^{5,6}

Analogamente, al fine di assicurare la tutela della salute pubblica e il mantenimento di adeguate condizioni di sicurezza epidemiologica in termini di profilassi e di copertura vaccinale, nonché di garantire il conseguimento degli obiettivi prioritari del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale le regioni assicurano l'offerta attiva e gratuita, in base alle specifiche indicazioni del Calendario

vaccinale nazionale, delle vaccinazioni (cosiddette raccomandate): anti-meningococcica B; anti-meningococcica ACWY; anti-pneumococcica; anti-rotavirus.^{5,6}

L'introduzione dell'obbligo ha permesso di ottenere in tempi relativamente rapidi un significativo incremento delle coperture per le vaccinazioni obbligatorie⁷; di contro, le coperture per le vaccinazioni pediatriche raccomandate sono lontane, nel loro insieme, dal raggiungere i livelli di copertura vaccinale stabiliti dal Ministero della Salute.⁷

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 ha recentemente ribadito il concetto dell'importanza delle coperture vaccinali *“come uno degli indicatori più importanti per verificare l'esito della strategia vaccinale e la sua implementazione”* e sottolineato l'impatto negativo sulla popolazione e sui servizi sanitari nazionali, inclusa la vaccinazione, della pandemia da SARS-CoV-2.

Il PNPV 2023-2025 evidenzia tra l'altro una forte eterogeneità nell'offerta vaccinale e nell'organizzazione a livello nazionale con la necessità di strutturare l'assetto dei Servizi Vaccinali nel necessario approccio alla persona.⁸

Proprio in conseguenza della pandemia e della necessità di migliorare l'offerta vaccinale, la Sanità Pubblica, che ha la *governance* della vaccinazione, ha il compito di individuare modalità innovative ed efficienti per migliorare le coperture vaccinali ed ottimizzare il calendario vaccinale. A livello internazionale, l'analisi di diversi modelli operativi, ha individuato nella co-somministrazione e nella chiamata attiva le due principali modalità operative che permettono il raggiungimento di questi obiettivi.

Co-somministrazione

Come confermato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dal Centro per il Controllo e Prevenzione delle malattie (CDC) statunitense e da numerosi altri Enti Istituzionali internazionali, la regola generale è che tutti i vaccini possono essere co-somministrati salvo esplicita e documentata contro-indicazione.^{9,10}

Nella fascia pediatrica ed in particolare nel primo anno di vita sono molti i vaccini inclusi nel calendario vaccinale e questo numero potrebbe anche aumentare sulla base delle nuove acquisizioni scientifiche e della disponibilità di nuovi prodotti. Il ricorso ai vaccini sia combinati che co-somministrati rappresenta la risposta operativa alla necessità di somministrare diversi antigeni durante la medesima seduta vaccinale garantendo la protezione dei neonati/bambini in una fase della loro vita in cui la loro vulnerabilità a malattie infettive vaccino-prevenibili è elevata.¹¹

E' altresì necessario garantire che la co-somministrazione non comporti criticità in termini di immunogenicità, reattogenicità e sicurezza.

Per quanto riguarda l'immunogenicità, a fronte di una paventata possibilità di interferenza negativa sulla risposta immunitaria conseguente alla co-somministrazione, oggi le evidenze scientifiche non rilevano problematiche di questo tipo per le co-somministrazioni in generale, sia nell'ambito pediatrico che nell'adulto/anziano.¹²

Ad oggi la possibile interferenza immunologica indica che nei soggetti asplenicici e/o con infezione da HIV il vaccino meningococco quadrivalente coniugato MenACWY-D (i.e. coniugato con tossoide difterico) non debba essere co-somministrato con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente. Inoltre non è possibile co-somministrare vaccino pneumococcico coniugato (PCV) e vaccino pneumococcico polisaccaridico.

Anche i dati di reattogenicità disponibili evidenziano come la co-somministrazione sia generalmente ben tollerata e non correli con problematiche specifiche o gravi.¹²

Per quanto concerne la sicurezza, uno studio ha recentemente sintetizzato i dati derivanti da una sorveglianza condotta in bambini tra il 2008 ed il 2018 comparando la sicurezza della co-somministrazione verso la vaccinazione separata e valutando diversi tipi di possibili eventi avversi (ad esempio febbre, disturbi generali, gastrointestinali, respiratori, ecc.). Complessivamente sono state valutate 5.993.290 dosi somministrate a 958.591 bambini ed i dati di incidenza di eventi avversi supporta la raccomandazione alla co-somministrazione dei vaccini pediatrici di routine.¹³

La co-somministrazione presenta una serie di vantaggi per l'utenza, per gli operatori sanitari e per il Servizio sanitario.¹⁴ Per l'utenza, la co-somministrazione, permettendo l'accorpamento di più sedute, comporta una riduzione del numero complessivo di accessi ai servizi vaccinali, un minor disagio (*discomfort*) operativo per le famiglie ed un minor numero di ore di lavoro perse per il completamento dei cicli di immunizzazione, una ottimizzazione del momento della vaccinazione in base al rischio epidemiologico. I vantaggi per gli operatori sanitari comprendono la ottimizzazione del numero di sedute vaccinali per nuovo nato (riduzione numero complessivo di sedute), la semplificazione (accorpamento) della compilazione della documentazione per nuovo nato (libretti sanitari, anagrafe vaccinale, ecc.). Infine il Servizio sanitario raggiunge un aumento delle coperture delle vaccinazioni raccomandate (ad esempio MenB, Rotavirus, PCV), una semplificazione del calendario vaccinale, una riduzione del numero di sedute vaccinali/anno, un incremento delle ore lavorative/anno ri-allocabili ad altre attività di vaccinazione/assistenziali.

Un esempio operativo di co-somministrazione è previsto ed in uso nella Regione Calabria dove a partire dal 2022 è possibile che nel corso del 1° anno di vita all'inizio del 3° mese e del 5° mese vengano co-somministrati i vaccini esavalente, PCV, MenB e Rotavirus (in alternativa meningococco B entro i successivi 15 giorni ma preferibilmente a distanza di una settimana) e che a 11 mesi di età vengano co-somministrati esavalente e PCV.¹⁵ La terza dose di MenB sarà effettuata tra il 13° ed il 15° mese di vita, in co-somministrazione con MPRV e MenACWY coniugato.¹⁵ Nel caso di co-somministrazione di Esavalente+PCV+MenB+Rotavirus si completano le schedule vaccinali previste in 4 sedute, 3 in meno rispetto al calendario generalmente in uso e si garantisce la massima prevenzione possibile verso MenB nei primi mesi di vita come necessario sulla base delle evidenze epidemiologiche. Questo nel caso di utilizzo del vaccino rotavirus con schedula a 2 dosi; le sedute in meno al calendario generalmente in uso diventano 2 nel caso si utilizzi il vaccino rotavirus con schedula a 3 dosi.¹⁶

Da sottolineare come le tre iniezioni di vaccino durante la stessa seduta vaccinale sono state ampiamente documentate nel corso di un'esperienza quinquennale nel Regno Unito¹⁷ e siano attualmente utilizzate in Portogallo¹⁸, Spagna¹⁹ e Germania.²⁰

Nel Regno Unito nel 2015-2019 tre vaccini iniettabili (pentavalente+PCV+4cMenB) e il vaccino RV umano vivo attenuato orale sono stati co-somministrati durante la stessa visita a 2 mesi di età; tale programma è stato sospeso nel 2020, ma solo in conseguenza dell'adozione di un nuovo programma con schedula 1+1 di PCV.¹⁷ Da questa esperienza non sono emersi segnali di aumento degli eventi avversi, a parte un aumento di 1,6 volte della febbre che è stata gestita con successo con paracetamolo profilattico.²¹ Recentemente uno studio ha evidenziato che la co-somministrazione di 4cMenB con vaccinazioni di routine ha ridotto il rischio cumulativo di eventi avversi dopo l'immunizzazione del 4%-49%, specialmente tra i bambini con precedenti reazioni alla vaccinazione.²²

In Portogallo da diversi anni il calendario nazionale prevede la co-somministrazione dei tre vaccini iniettabili esavalente, PCV e MenB al 2° e 4° mese compiuto. Al 12° mese compiuto il calendario

prevede la co-somministrazione di quattro vaccini iniettabili: morbillo-parotite-rosolia, PCV, MenC e MenB¹⁸.

In Spagna è prevista la co-somministrazione dei tre vaccini iniettabili esavalente, PCV e MenB al 2° e 4° mese compiuto e la co-somministrazione dei tre vaccini iniettabili morbillo-parotite-rosolia, MenC e MenB al 12° mese compiuto.¹⁹ Inoltre due regioni dove era già prevista la vaccinazione Rotavirus hanno introdotto nei loro calendari vaccinali regionali la co-somministrazione dei vaccini pediatrici esavalente, PCV, MenB e Rotavirus.^{23,24}

In Germania la commissione STIKO ha recentemente raccomandato la vaccinazione routinaria dei neonati contro il MenB con lo schema 2+1 a 2, 4 e 12 mesi di età.²⁰ Per ottenere una protezione immunitaria più precoce possibile e ridurre il numero di appuntamenti per la vaccinazione, STIKO raccomanda esplicitamente la co-somministrazione dei diversi vaccini iniettabili (1a e 2a dose di vaccino MenB in combinazione con una dose di vaccino esavalente e PCV; 3a dose di vaccino MenB in combinazione con la dose di vaccino MenC) ed è prevista la somministrazione routinaria di paracetamolo a scopo profilattico per la febbre.²⁰

Occorre infine ricordare che nel 2021 il Board per il Calendario per la Vita aveva sostenuto la necessità di implementare la co-somministrazione di più di 2 vaccini nella stessa seduta vaccinale, ricordando che già molti paesi seguivano questa pratica co-somministrando fino a 5 diversi vaccini in contemporanea senza un significativo incremento della frequenza di eventi avversi.²⁵

Dal punto di vista operativo, il Board raccomanda che le iniezioni sia eseguite rispettando uno spazio minimo tra i diversi inoculi di 2,5 centimetri, come peraltro indicato dall'OMS.²⁵ In riferimento alla opzione di co-somministrazione dei vaccini esavalente+PCV+MenB+Rotavirus prevista dal Calendario in Calabria, operativamente si procede somministrando per primo il vaccino Rotavirus orale, a cui segue l'inoculo a 3 cm di distanza da ciascuna iniezione dei vaccini esavalente e PCV nell'area antero-laterale di una gamba e successivamente l'inoculo in analoga sede dell'altra gamba del vaccino MenB.^{16,26}

Chiamata attiva

Numerose evidenze scientifiche supportano la necessità di un approccio integrato per raggiungere un incremento delle coperture vaccinali. In particolare è necessario migliorare la motivazione degli utenti (genitori compresi nel caso delle vaccinazioni pediatriche), ottimizzare gli accessi ai servizi vaccinali, migliorare le modalità di offerta da parte degli operatori sanitari.²⁷

In questo contesto si inserisce la chiamata attiva che rappresenta uno dei cardini della Sanità pubblica ed è un metodo efficace ed efficiente per ottenere adeguati livelli di adesione ad un determinato intervento. La chiamata attiva non si applica solamente all'ambito vaccinale, avendo un ruolo importante negli screening oncologici e nei sistemi di sorveglianza.

Per quanto concerne la vaccinazione, la chiamata attiva è applicata per le vaccinazioni dell'infanzia mentre al momento non è utilizzata in modo sistematico per quelle dell'adulto.

L'invito attivo con sollecito alla popolazione, l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione, i sistemi di promemoria/sollecito rivolti agli operatori sanitari sono stato inseriti già nel 2005 nel Piano Nazionale Vaccini come interventi finalizzati rispettivamente ad aumentare la richiesta di vaccinazione da parte della popolazione, ad amplificare/facilitare l'accesso ai servizi vaccinali e ad implementare interventi rivolti agli operatori dei servizi vaccinali. Tutti questi interventi presentavano un grado di evidenza forte.²⁸

Più recentemente, una revisione sistematica del gruppo Cochrane dedicata ai “metodi di ricordo” (*reminder*) come strumento per aumentare l’adesione alle vaccinazioni ha confermato che gli stessi incrementano l’adesione alle vaccinazioni pediatriche con un livello di evidenza elevato.²⁹

Il PNPV 2023-2025 specifica che *“Tutte le vaccinazioni per età, condizioni patologiche, per determinati comportamenti o condizioni sono da intendersi ad offerta attiva e gratuita. Le vaccinazioni raccomandate per i soggetti a rischio per esposizione professionale sono da intendersi con offerta attiva e oneri a carico del datore di lavoro, o secondo quanto previsto dalla vigente normativa.”*⁸

Poiché le vaccinazioni incluse nel Calendario vaccinale, allegato al PNPV2023-2025, rappresentano un Livello Essenziale di Assistenza (LEA), la mancata offerta della vaccinazione per i soggetti aventi diritto costituisce un diritto negato al cittadino. La chiamata attiva rappresenta di fatto una modalità di offerta ed un obiettivo importante deve essere quello di passare da offerte di tipo opportunistico alla chiamata mediante invito. In tal modo si guida la scelta del cittadino fissando automaticamente un appuntamento per la vaccinazione, a meno che il soggetto non decida di rinunciare. L’accettazione della vaccinazione sarà tanto maggiore quanto più saranno state implementate preliminarmente azioni per motivare il comportamento positivo (attraverso le influenze sociali e azioni di pianificazione) e per facilitare la scelta (aumentando le opzioni o modificando i percorsi).³⁰⁻³²

Prerequisito ad un funzionamento ottimale della chiamata attiva è la disponibilità di un’anagrafe vaccinale. La gestione dell’anagrafe vaccinale, il reclutamento dei nuovi nati e la gestione della mancata adesione alle vaccinazioni dovrà essere definita con specifiche procedure operative che andranno stabilite a livello regionale sulla base di possibili diversi modelli organizzativi, che comunque dovranno individuare e descrivere attività, modalità operative e responsabilità.³³

Un possibile percorso della chiamata attiva dovrebbe prevedere l’invio della lettera con primo appuntamento fissato ed un *reminder* mediante telefonata o sms poco prima dell’appuntamento. In caso di non presentazione all’appuntamento andrebbero fatte altre chiamate e nel caso di ulteriore non presentazione andrebbero pianificate azioni/interventi. Tra questi possono rientrare il *counselling* ai genitori sull’importanza delle vaccinazioni raccomandate, un coinvolgimento dei pediatri di famiglia per un contatto con i genitori “esitanti/reticenti”, invio di raccomandata con modulo di dissenso in caso di reiterata mancata adesione alla vaccinazione.³³ Questa procedura andrebbe ripetuta ad intervalli regolari fino al raggiungimento della maggiore età del soggetto invitato alla vaccinazione.

Interventi proposti

Si ritiene essenziale l’adozione di alcuni interventi urgenti al fine di implementare ed ottimizzare le coperture vaccinali pediatriche, in particolare per quelle raccomandate, che rappresentano un caposaldo imprescindibile per la prevenzione delle malattie infettive.

Risulta fondamentale:

- potenziare il sistema di sorveglianza e garantire la disponibilità di un’anagrafe vaccinale efficace ed efficiente;
- considerare che la co-somministrazione dei vaccini pediatrici non richiede speciali precauzioni, ma una normale buona pratica vaccinale, e consente una ottimizzazione e razionalizzazione del calendario vaccinale in assenza di un aumento cumulativo degli eventi avversi;

- promuovere la co-somministrazione dei vaccini pediatrici come allargamento dell'offerta vaccinale, pratica che garantisce la liberazione di risorse (umane ed economiche) nei centri vaccinali, la riduzione del *discomfort* del bambino e dei disagi per i genitori;
- promuovere ed implementare la chiamata attiva che rappresenta uno strumento efficace per aumentare le coperture vaccinali supportato da solide evidenze scientifiche;
- definire specifiche procedure operative per la chiamata attiva che, tenendo conto dei possibili diversi modelli organizzativi, definiscano e descrivano attività, modalità operative e responsabilità.
- considerare la possibilità di inserire anche in maniera progressiva le diverse attività di chiamata attiva per rendere tale evoluzione organizzativa compatibile con le risorse disponibili.

Bibliografia

1. Hardt K, Bonanni P, King S, et al. Vaccine strategies: Optimising outcomes. *Vaccine*. 2016;34:669-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.10.078.
2. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol*. 2020;11:1526. doi: 10.3389/fmicb.2020.01526.
3. Alexander C, Cabrera M, Moore M, Lomazzi M. Driving Paediatric Vaccine Recovery in Europe. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:184. doi: 10.3390/vaccines11010184.
4. WHO. Immunization agenda 2030. A global strategy to leave no one behind. Su: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/strategy/ia2030/ia2030-draft-4-wha_b8850379-1fce-4847-bfd1-5d2c9d9e32f8.pdf?sfvrsn=5389656e_69&download=true
5. Ministero della Salute. Decreto legge 7 giugno 2017, n.73. Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. Su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=59548>
6. Ministero della Salute. Legge di conversione 31 luglio 2017, n.119. su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=60201>
7. Sabbatucci M, Odone A, Signorelli C, et al. Improved Temporal Trends of Vaccination Coverage Rates in Childhood after the Mandatory Vaccination Act, Italy 2014-2019. *J Clin Med*. 2021;10:2540. doi: 10.3390/jcm10122540.
8. Ministero della Salute. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento recante «Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025» e sul documento recante «Calendario nazionale vaccinale». Su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=95963&completo=true>
9. WHO. WHO recommendations for routine immunization – summary tables (as of March 2023). Su: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>
10. CDC. The Pink book: course textbook – 14th edition (2021). Miller E, Wodi AP. Chapter 2: General best practice guidance for immunization. su: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>
11. Dolhain J, Janssens W, Dindore V, Mihalyi A. Infant vaccine co-administration: review of 18 years of experience with GSK's hexavalent vaccine co-administered with routine childhood vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:419-443. doi: 10.1080/14760584.2020.1758560.
12. CDC. Vaccine recommendations and guidelines of the ACIP. Timing and spacing of immunobiologics. General best practice guidelines for immunization. Updated August 1, 2023. Su: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html>
13. Bauwens J, de Lusignan S, Weldesselassie YG, et al. Safety of routine childhood vaccine coadministration versus separate vaccination. *BMJ Glob Health*. 2022 ;7: e008215. doi: 10.1136/bmjgh-2021-008215.
14. Bonanni P, Steffen R, Schelling J, et al. Vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage. *Human Vaccin Immunother* 2023; 19:1, doi: [10.1080/21645515.2023.2195786](https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2195786)
15. Regione Calabria. Decreto n.32 del 7 Aprile 2022. DCA 43/2015 Calendario Vaccinale Regionale Aggiornamento. Su: https://www.regione.calabria.it/website/portaltemplates/view/view_provvedimenti.cfm?63132

16. Giuffrida S, Seta G, Gurnari A, et al. Insights and expectations of healthcare professionals on the implementation of the updated pediatric regional immunization Calendar in Calabria, Italy *Hum Vaccin Immunother* 2023; 19:3. Doi: 10.1080/21645515.2023.2275475
17. Bauwens J, de Lusignan S, Sherlock J, et al. Co-administration of routine paediatric vaccines in England often deviates from the immunisation schedule. *Vaccine X*. 2021; 9:100115. doi: 10.1016/j.jvacx.2021.100115
18. Portugal National Health Service. National Vaccination Programme (updated at 06/10/2023). Su: <https://www.sns24.gov.pt/tema/vacinas/programa-nacional-de-vacinacao/>
19. Ministerio de Sanidad. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2024. su: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
20. Empfehlungen der Ständigen Impf- commission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2024. *Epidemiologisches Bulletin* 4, 2024. 25 Januar 2024. su: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/04_24.pdf?__blob=publicationFile
21. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine*. 2018; 36:565-571. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.076.
22. Zafack JG, Bureau A, Skowronski DM, De Serres G. Adverse events following immunisation with four-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): interaction with co-administration of routine infant vaccines and risk of recurrence in European randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019; 9:e026953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026953.
23. Junta de Castilla y Leon. Calendario vacunal para toda la vida castilla y león 2023. su: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/calendario-vacunal-toda-vida-castilla-leon-2023>
24. Servizo Gallego de Saude. Calendario de inmunización a lo largo de toda la vida. Programa gallego de vacunación. 1 de octubre de 2023. su: [https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7247/INS_CALEDARIO_INMUNIZACION_13-11-2023%20\(ES\).pdf](https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/7247/INS_CALEDARIO_INMUNIZACION_13-11-2023%20(ES).pdf)
25. Bonanni P, Angelillo IF, Villani A, 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.10.024.
26. WHO. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper – September 2015 *Weekly epidemiological record* 2015; 39: 505–16
27. Frew PM, Lutz CS. Interventions to increase pediatric vaccine uptake: An overview of recent findings. *Hum Vaccin Immunother*. 2017; 13:2503-11. doi: 10.1080/21645515.2017.1367069
28. Ministero della Salute. Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Su: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=543&lingua=italiano
29. Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, et al. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;1:CD003941. doi: 10.1002/14651858.CD003941.pub3.
30. Cataldi JR, Kerns ME, O'Leary ST. Evidence-based strategies to increase vaccination uptake: a review. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32:151-9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000843.
31. Stokley S, Kempe A, Stockwell MS, Szilagyi PG. Improving Pediatric Vaccination Coverage in the United States. *Acad Pediatr*. 2021; 21(4S):S1-S2. doi: 10.1016/j.acap.2021.03.004. PMID: 33958085.
32. Siddiqui FA, Padhani ZA, Salam RA, et al. Interventions to Improve Immunization Coverage Among Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2022; 149(Suppl 5):e2021053852D. doi: 10.1542/peds.2021-053852D.
33. BUR Regione Veneto. Allegato alla Dgr n.1935 del 29 novembre 2016. Procedure operative per la gestione delle vaccinazioni. Su: [file:///Users/giovanni/Downloads/1935_AllegatoA_334537%20\(2\).pdf](file:///Users/giovanni/Downloads/1935_AllegatoA_334537%20(2).pdf)