

# VACCINAZIONE ANTIRABBICA:

una malattia **da non dimenticare**

A cura di

Alberto Tomasi | Sandro Giuffrida | Andrea Rossanese



edra



**VACCINAZIONE  
ANTIRABBICA:  
*una*  
MALATTIA  
DA NON DIMENTICARE**

Vaccinazione antirabbica: una malattia da non dimenticare

A cura di Alberto Tomasi, Sandro Giuffrida, Andrea Rossanese

**Chief Executive Officer:** Ludovico Baldessin

**Project Director:** Susanna Garofalo

**Editorial Project Manager:** Carolina Martinelli

© 2024 EDRA S.p.A. – Tutti i diritti riservati

*Quanto riportato nell'Opera non dovrà essere inteso o citato come riferibile alla posizione della/e Istituzione/i per la/e quale/i l'Autore ha prestato o tuttora presta la propria attività professionale e sarà, pertanto, da intendersi come posizione e opinione personale.*

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.*

*Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org).*

*La presente pubblicazione contiene le opinioni dell'Autore e ha lo scopo di fornire informazioni precise e accurate. L'elaborazione dei testi, anche se curata con scrupolosa attenzione, non può comportare specifiche responsabilità in capo all'Autore e/o all'Editore per eventuali errori o inesattezze.*

*L'Editore ha compiuto ogni sforzo per ottenere e citare le fonti esatte delle illustrazioni. Qualora in qualche caso non fosse riuscito a reperire gli aventi diritto è a disposizione per rimediare a eventuali involontarie omissioni o errori nei riferimenti citati.*

*Tutti i marchi registrati citati appartengono ai legittimi proprietari.*

*La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che Autori, Curatori e Editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro.*

*Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.*

**Edra S.p.A.**

Via G. Spadolini 7

20141 Milano

Tel. 02 881841

[www.edizioniedra.it](http://www.edizioniedra.it)

Printed in Italy

Finito di stampare nel mese di ottobre 2024



# INDICE

## CAPITOLO 1

### **LA MALATTIA: STORIA, EPIDEMIOLOGIA, CLINICA, TERAPIA** 1

*Alberto Tomasi, già Responsabile Area Igiene Pubblica,  
Azienda Toscana Nord Ovest, Presidente SIMVIM*

## CAPITOLO 2

### **I VACCINI** 9

*Sandro Giuffrida, Direttore UOC Igiene e Sanità Pubblica,  
Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Provinciale  
di Reggio Calabria, Segretario SIMVIM*

## CAPITOLO 3

### **LA VACCINAZIONE ANTI-RABBICA E L'IMPORTANZA DELLA PROFILASSI IN PRE-ESPOSIZIONE** 17

*Andrea Rossanese, Dipartimento di Malattie Infettive-Tropicali  
e Microbiologia, IRCCS "Sacro Cuore-Don Calabria",  
Negrar di Valpolicella (VR), Vice-Presidente SIMVIM*

## CAPITOLO 4

### **REAZIONI AVVERSE** 23

*Sandro Giuffrida, Direttore UOC Igiene e Sanità Pubblica,  
Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Provinciale  
di Reggio Calabria, Segretario SIMVIM*

## CAPITOLO 5

### **AMBULATORI DEDICATI ALLA MEDICINA DEI VIAGGIATORI** 31

*Alberto Tomasi, già Responsabile Area Igiene Pubblica,  
Azienda Toscana Nord Ovest, Presidente SIMVIM*

### **LETTURE CONSIGLIATE** 32



# LA MALATTIA: STORIA, EPIDEMIOLOGIA, CLINICA, TERAPIA

**Alberto Tomasi**, già Responsabile Area Igiene Pubblica,  
Azienda Toscana Nord Ovest, Presidente SIMVIM

*Una patologia che, come afferma l'OMS,  
è mortale al 99%, ma prevenibile al 100%*

## STORIA

La rabbia è, probabilmente, la più antica malattia di cui si ha notizia. Infatti, già dal 3500 a.C. i canidi accompagnano le grandi migrazioni umane diffondendo la rabbia nei diversi continenti. La prima testimonianza scritta la dobbiamo alla civiltà babilonese ed è datata 2300 a.C.: «*Se un cane è rabbioso e le autorità hanno portato il fatto a conoscenza del suo proprietario, se lui non lo tiene rinchiuso e il cane morde una persona causandone la morte, il proprietario dovrà pagare due terzi di una mina [...]*». Il significato della parola rabbia deriva dal sanscrito *rabbahs*, che significa “fare violenza”, con un probabile riferimento alla terribile aggressività che manifestano gli animali colpiti da questa malattia. Aggressività che dovevano manifestare in passato anche gli uomini a seguito dei morsi degli animali, soprattutto cani randagi.

Anche i testi dell'antico Egitto contengono riferimenti a malattie causate dal morso di animali, anche se non sempre la descrizione corrisponde chiaramente alla rabbia. Alcuni storici suggeriscono che la rappresentazione di cani nelle tombe e in altri contesti funerari possa riflettere il loro ruolo sia come compagni dell'uomo, sia come potenziali portatori di malattie.

Nel mondo greco-romano, la rabbia era ben conosciuta e temuta. Ippocrate, il “padre della medicina”, descriveva i sintomi della malattia e la correlazione tra morsi di animali e insorgenza di sintomi neurologici, sebbene la comprensione della malattia fosse ancora limitata. Aristotele, nel IV secolo a.C., menzionava la rabbia nei cani come una malattia che poteva essere trasmessa all'uomo tramite il morso, causando un'alterazione mentale, e parlava dei segni di idrofobia,

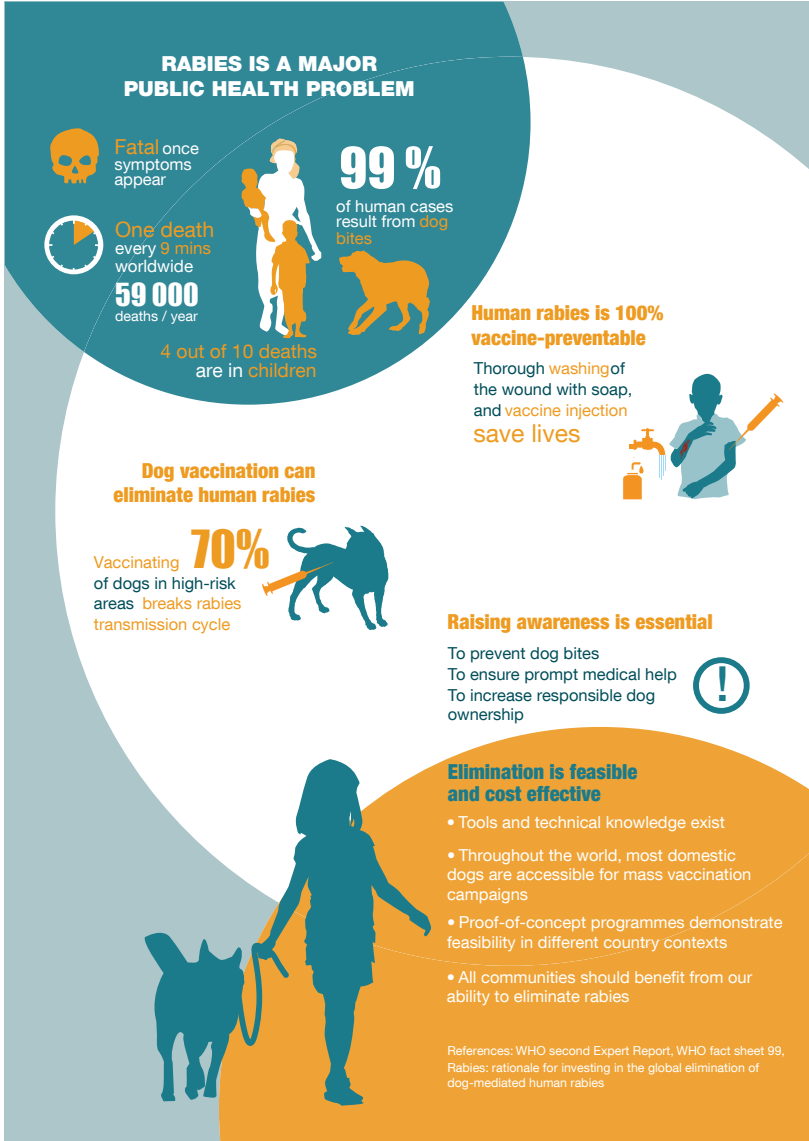


Figura 1. Il volantino realizzato dall'OMS per sensibilizzare alla campagna "Zero by '30".

oggi noti come sintomi caratteristici della fase terminale della malattia. Anche lo storico romano Celso descrisse dettagliatamente l'idrofobia nel suo trattato *De Medicina*, evidenziando come la rabbia fosse spesso fatale.

Nel Medioevo, la rabbia continuò ad essere una malattia molto temuta, e i riferimenti alla sua trasmissione attraverso il morso di cani infetti sono numerosi in vari testi. Durante questo periodo, la comprensione della malattia rimase rudimentale, e i trattamenti proposti erano spesso inefficaci, basati su superstizioni o rimedi popolari piuttosto che su una reale conoscenza della patologia.

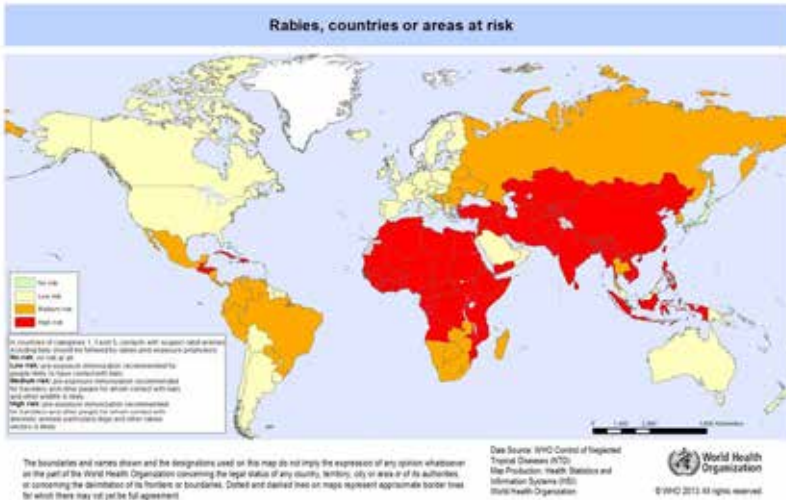
La rabbia è una zoonosi, causata da un virus appartenente alla famiglia dei *Rhabdovirus*, genere *Lyssavirus*. Colpisce animali selvatici e domestici e si può trasmettere all'uomo e ad altri animali attraverso il contatto con la saliva di animali malati, quindi attraverso morsi, ferite, graffi, ma anche leccature. La malattia è diffusa sia in ambiente domestico sia in quello silvestre e può colpire non solo chi si reca nei boschi o nelle foreste, ma anche chi si sposta da un villaggio all'altro o anche nelle città e nei villaggi dove sono presenti cani randagi o altri animali portatori, come ad esempio le scimmie. Il 28 settembre di ogni anno si celebra la Giornata Mondiale della Rabbia. Si tratta di un'iniziativa sanitaria globale lanciata nel 2007 per sensibilizzare l'opinione pubblica sulla malattia infettiva più letale al mondo. È stato anche promosso il piano strategico globale "Zero by '30" – in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (OIE), l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO) e l'ong *Global Alliance for Rabies Control* (GARC) – che prevede di eliminare i decessi umani dovuti a rabbia canina entro il 2030 (**Figura 1**).

## EPIDEMIOLOGIA

La rabbia è trasmessa attraverso la saliva di un animale rabbioso, vale a dire con un morso oppure anche un graffio se associato almeno alla leccatura. Nel 88% dei casi i responsabili sono i cani, ma in realtà tutti i mammiferi terrestri a sangue caldo (selvatici e domestici) possono esserne portatori (**Figura 2**).

I più colpiti sono i ragazzi tra i 9 e i 15 anni, le vittime più frequenti del morso di un cane. Benché l'infezione da virus della rabbia sia rara nei viaggiatori, il rischio non lo è: si stima che il rischio di dover eseguire una profilassi post-esposizione (PEP) dopo un morso sia circa lo 0,4% per mese di permanenza in un Paese endemico per rabbia. I viaggiatori devono sempre essere edotti sull'evitare di toccare, nutrire o giocare con animali sia domestici sia randagi in Paesi endemi-





**Figura 3. Distribuzione geografica della rabbia.**

dei CDC americani fornisce l'elenco delle regioni del mondo libere da rischio di rabbia animale (Rabies Status: Assessment by Country | Resources | CDC).

Assai più raramente la trasmissione del virus avviene per contatto tra fluidi corporei dell'animale rabido e le mucose umane: anche se è a basso rischio di infezione, l'esposizione di una mucosa alla saliva di un animale dev'essere sempre gestita come un evento significativo. Per contro, l'infezione non può essere trasmessa attraverso la cute integra. Il virus è stato isolato in diversi fluidi e tessuti di individui infetti, ma la trasmissione interumana è stata documentata solo in circostanze eccezionali, in genere legate a trapianto di organo o tessuto donato da persona infetta. Raramente il virus può anche essere inalato, ad esempio in grotte infestate da pipistrelli o in laboratorio.

## CLINICA

La rabbia è un'encefalomielite virale acuta causata da membri del genere *Lyssavirus*. La malattia può essere causata dal virus della rabbia genotipo 1 o, meno comunemente, da altri *Lyssavirus* rabbia-correlati. La presentazione clinica è comunque sempre la stessa, indipendentemente dal virus implicato. I



Lyssavirus rabbia-correlati coinvolti nella malattia umana comprendono quello del pipistrello europeo (EBLV) e quello del pipistrello australiano (ABLV).

L'encefalite da rabbia è pressoché invariabilmente fatale e le stime più conservative parlano di circa 60.000 morti ogni anno, soprattutto in Asia (circa il 60%, il maggior numero delle quali nella sola India) e in Africa (circa il 36%), raggiungendo la spaventosa cifra di una morte dovuta a rabbia ogni 9 minuti nel mondo. Si stima anche che ogni anno nel mondo 15 milioni di persone ricevano una PEP, in genere con il solo vaccino, che permette di salvare (sempre in base alle stime) 330.000 vite umane all'anno.

La rabbia provoca un'infezione cerebrale acuta e può presentarsi in forme furiose o paralitiche; quando si manifestano i sintomi è mortale.

Il periodo di incubazione è solitamente compreso tra le 3 e le 12 settimane, ma l'intervallo descritto in letteratura va da 4 giorni a 19 anni. In più del 93% dei pazienti l'esordio della malattia avviene comunque entro un anno dall'infezione. Il virus, presente nella saliva dell'animale infetto, attraverso la soluzione di continuo provocata dal morso penetra nei tessuti lacerati e raggiunge una terminazione nervosa. Da qui, con percorso centripeto che si calcola possa arrivare a circa 1 cm al giorno, raggiunge il sistema nervoso centrale. L'esordio clinico è assai insidioso: i sintomi precoci comprendono parestesie attorno alla ferita da morso, febbre, cefalea e malessere. Solo più tardivamente compaiono l'idrofobia, le allucinazioni e il comportamento maniaco fino alla paralisi e al coma (rabbia furiosa) oppure una paralisi flaccida ascendente con disturbi del sensorio (rabbia paralitica). La rabbia è quasi invariabilmente fatale e la morte sopraggiunge per paralisi respiratoria.

## DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico di rabbia nell'uomo si fonda principalmente su una valutazione approfondita dell'anamnesi, che include la storia di eventuali contatti con animali infetti o potenzialmente sospetti di esserlo. Parallelamente, si osservano attentamente i sintomi clinici, che includono febbre, malessere generale, dolore o sensazioni anomale nella zona del morso, e successivamente sintomi neurologici come ansia, confusione, spasmi muscolari, idrofobia e, nelle fasi avanzate, convulsioni e paralisi.

La diagnosi di rabbia non può essere confermata soltanto attraverso l'osservazione clinica, poiché molte malattie infettive possono presentare sintomi simili. Pertanto, i test diagnostici diventano fondamentali per la conferma del-



la presenza dell'infezione. Questi test includono la ricerca diretta dell'agente eziologico, il virus della rabbia, attraverso esami su campioni di saliva, pelle, tessuto cerebrale (in pazienti deceduti) o liquido cerebrospinale. Inoltre, si può monitorare la risposta immunitaria dell'organismo, ad esempio attraverso il rilevamento di anticorpi specifici contro il virus della rabbia nel sangue o nel liquido cerebrospinale.

Un risultato positivo ai test diagnostici permette di confermare con certezza il sospetto di rabbia, confermando così la presenza dell'infezione. Tuttavia, un risultato negativo non ne esclude definitivamente la possibilità, specie nelle prime fasi della malattia, quando il virus o gli anticorpi potrebbero non essere ancora rilevabili con i metodi diagnostici disponibili. Pertanto, la valutazione clinica rimane un elemento cruciale, e in caso di forte sospetto, può essere raccomandato di proseguire con il trattamento profilattico anche in assenza di conferme diagnostiche definitive.

## TERAPIA

Una volta che la malattia si è manifestata clinicamente, non esiste alcun trattamento specifico, ma si possono attuare solo terapie di supporto. Se si è stati esposti, è indispensabile lavare e risciacquare accuratamente la ferita per circa 15 minuti con sapone o detergente e abbondante quantità di acqua il prima possibile dopo il contatto con l'animale infetto. Se disponibile, si può utilizzare una preparazione topica contenente iodio o un agente virucida. L'unica regola per evitare di contrarre la malattia è la prevenzione, che per l'uomo è rappresentata dalla vaccinazione pre-esposizione. Per la terapia post-esposizione, vedi Capitolo 3.



# I VACCINI

**Sandro Giuffrida**, *Direttore UOC Igiene e Sanità Pubblica, Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria, Segretario SIMVIM*

## STORIA

Il 6 luglio 1885 lo scienziato Louis Pasteur testò per la prima volta con successo il vaccino contro la rabbia su Joseph Meister, un bambino che era stato morso da un cane rabbioso, diventando così la prima persona a essere vaccinata contro questa malattia a quel tempo mortale e piuttosto comune.

Nel 1885, all'età di nove anni, Joseph era stato attaccato da un cane rabbioso e aveva subito diversi morsi al volto, al collo e al braccio. All'epoca Louis Pasteur stava studiando un vaccino per la cura della rabbia che era stato somministrato a 11 cani (e non su 50 come aveva dichiarato per meglio giustificare l'esperimento sull'uomo) e, sebbene non l'avesse ancora testato sugli esseri umani, decise di somministrarlo a Joseph nel disperato tentativo di salvargli la vita.

Il trattamento consisteva in un'iniezione sottocutanea con omogeneizzati di tessuto nervoso di coniglio infetto da rabbia, essiccato all'aria per 14/15 giorni, seguita da 13 iniezioni aggiuntive con omogeneizzati essiccati all'aria per periodi gradualmente più brevi contenenti particelle virali sempre più virulente. Il metodo fu utilizzato con successo per oltre mezzo secolo. Meister ricevette le 13 iniezioni del vaccino entro un periodo di dieci giorni, sopravvivendo all'infezione (**Figura 4**). Infatti, nonostante i dubbi sul successo della procedura, Joseph non sviluppò i sintomi



**Figura 4. Joseph Meister.**



della rabbia e si riprese completamente. Questo successo fu una pietra miliare nella storia della medicina e dimostrò l'efficacia del vaccino antirabbico sviluppato da Pasteur. La sua fama portò alla creazione dell'Istituto Pasteur, che ancora oggi si dedica al trattamento delle malattie.

Il suo caso ispirò altri scienziati e medici a continuare la ricerca e lo sviluppo di trattamenti e vaccini per le malattie infettive. Da adulto, il bambino salvato, Joseph Meister, lavorò come guardiano presso l'Istituto Pasteur fino alla sua morte, avvenuta nel 1940, quando si suicidò dopo aver visto il suo Paese invaso dal Terzo Reich.

## ***Louis Pasteur e il vaccino antirabbico attenuato***

### ***Il metodo di Pasteur***

Pasteur sviluppò il vaccino utilizzando tessuto nervoso di conigli infettati con il virus della rabbia. Questi tessuti, specie il midollo spinale, venivano essiccati per diversi giorni, un processo che riduceva la virulenza del virus. Il materiale attenuato veniva quindi iniettato nelle persone a rischio di sviluppare la rabbia. L'idea di Pasteur era che un virus indebolito avrebbe potuto stimolare una risposta immunitaria nel corpo umano, evitando la malattia.

### ***I vaccini a base di tessuto nervoso***

Dopo il successo di Pasteur, il vaccino antirabbico a base di tessuto nervoso divenne il principale trattamento preventivo. Questo tipo di vaccino venne perfezionato nel corso del tempo, ma presentava alcune limitazioni e rischi: era efficace, ma non senza problemi. Poiché venivano utilizzati tessuti nervosi animali, c'era il rischio di reazioni avverse gravi, tra cui la mielite post-vaccinale, una malattia infiammatoria che poteva causare danni neurologici nei pazienti. Inoltre, la produzione su larga scala era complessa e comportava difficoltà di standardizzazione, con variabilità nei risultati di efficacia e sicurezza.

### ***Tipi di vaccini a tessuto nervoso***

I primi vaccini sviluppati dopo Pasteur includevano principalmente i vaccini a "tessuto nervoso di Pec" e i vaccini "semple", quest'ultimo sviluppato da David Semple nel 1911 in India. I vaccini a tessuto nervoso utilizzavano midollo spinale o cervello di animali (tipicamente conigli o pecore) infettati con il virus della rabbia. Il tessuto veniva quindi inattivato chimicamente, solitamente con fenolo.



- **Vaccino di Fermi:** uno dei primi vaccini inattivati fu sviluppato dall'italiano Giuseppe Fermi nel 1908. Il vaccino di Fermi era basato sull'inattivazione chimica del virus rabbico mediante fenolo, ma utilizzava ancora il tessuto nervoso di animali infettati, rendendolo non esente dai problemi neurologici legati alla somministrazione. Tuttavia, migliorava la sicurezza rispetto ai vaccini di prima generazione.
- **Vaccino di Semple:** nel 1911, David Semple sviluppò un altro vaccino che divenne largamente utilizzato, soprattutto nelle colonie britanniche. Il vaccino di Semple utilizzava virus inattivato tramite fenolo ma, come il vaccino di Fermi, era ancora basato su tessuti nervosi e portava con sé il rischio di complicazioni neurologiche.

### ***Introduzione dei vaccini su colture cellulari***

Con il passare del tempo, il focus si spostò verso lo sviluppo di vaccini su colture cellulari, che offrivano maggiore sicurezza ed efficacia. La transizione dai vaccini basati su tessuti nervosi animali a quelli basati su colture cellulari rappresentò una pietra miliare nella storia della vaccinologia antirabbica.

Negli anni '50, i vaccini prodotti in coltura su cellule animali (come le cellule di rene di scimmia) sostituirono i metodi precedenti che utilizzavano tessuti nervosi animali. Questi vaccini erano più sicuri e riducevano il rischio di complicanze neurologiche. Con il tempo, il vaccino antirabbico è stato continuamente migliorato, rendendolo più sicuro, meno costoso e più accessibile.

- **Vaccino a cellule di rene di scimmia:** molto più sicuro dei precedenti vaccini a tessuto nervoso, garantiva una risposta immunitaria più potente e prevedibile e divenne la base della maggior parte dei vaccini antirabbici moderni.
- **Vaccino su cellule VERO:** basato su una linea cellulare derivata dal rene di una scimmia verde africana, ampiamente utilizzata per la produzione di vaccini virali, inclusi quelli antirabbici. I vaccini su cellule VERO offrono ulteriori vantaggi in termini di purezza, sicurezza e costi di produzione.

Successivamente i vaccini antirabbici sono andati incontro a uno sviluppo significativo per garantire l'inattivazione del virus, migliorare la sicurezza e tentare di soddisfare la domanda globale. I vaccini antirabbici derivati da colture cellulari purificate e da uova embrionate (CCEEV) sono disponibili dall'inizio degli anni '60. L'OMS ha fortemente raccomandato l'interruzione della produzione di vaccini da tessuto nervoso nel 1984 a causa delle preoccupazioni relative all'au-



mento del rischio di gravi reazioni avverse e alla loro minore immunogenicità rispetto ad altri vaccini antirabbici disponibili.

Lo sviluppo successivo del vaccino cellulare diploide umano (HDCV) e la licenza a metà degli anni '70 hanno fornito un'alternativa ai CCEEV con ancora meno effetti avversi.

I vaccini antirabbici purificati con cellule VERO (PVRV) sono stati autorizzati a metà degli anni '80. Uno dei vantaggi di questi vaccini risiede nel fatto che possono essere velocemente prodotti, se necessario, per soddisfare i requisiti di fermentazione industriale, a differenza degli HDCV.

### **Esempi di vaccini inattivati**

- 1. HDCV (Human Diploid Cell Vaccine):** prodotto utilizzando cellule diploidi umane, HDCV è uno dei vaccini antirabbici più utilizzati negli Stati Uniti e in Europa. È somministrato in quattro dosi post-esposizione, con una quinta dose in caso di immunosoppressione.
- 2. PCECV (Purified Chick Embryo Cell Vaccine):** prodotto in embrioni di pollo purificati ed è approvato da diverse agenzie regolatorie, inclusa la FDA. PCECV è somministrato secondo uno schema simile a HDCV.
- 3. VCRV (VERO Cell Rabies Vaccine):** approvato in diverse regioni, rappresenta un'opzione efficace per la profilassi in pre- e post-esposizione.

Le attuali raccomandazioni dell'OMS favoriscono l'uso di vaccini prodotti in **colture cellulari**, in quanto sono più sicuri ed efficaci rispetto ai vaccini derivati da tessuti nervosi. I due principali vaccini in questa categoria includono:

- **vaccino prodotto su fibroblasti di embrione di pollo (PCECV):** uno dei vaccini più utilizzati per la prevenzione della rabbia umana;
- **Vaccino prodotto su cellule diploidi umane (HDCV):** comunemente utilizzato nei Paesi sviluppati;
- **Vaccino derivato da VERO Cell (PVRV):** simile per efficacia e sicurezza al vaccino PCECV e ampiamente utilizzato in Asia e in altri Paesi.

La transizione dai vaccini a tessuto nervoso agli attuali vaccini su coltura cellulare è una delle maggiori storie di successo nella storia della medicina preventiva.

La saga nello sviluppo dei vaccini antirabbici e il percorso nello sviluppo dei vaccini antirabbici da Pasteur all'era moderna dell'immunizzazione hanno affrontato molti alti e bassi. Tuttavia, questi lavori pionieristici hanno gettato solide basi per lo sviluppo di successo di vaccini per prevenire le morti umane e ridurre la rabbia canina e quindi sono molto apprezzati. Inoltre, la tabella di marcia futura



nello sviluppo di vaccini con tecnologie scientifiche avanzate per manipolare il genoma virale della rabbia e nuovi vettori di vaccini fornirà sicuramente sviluppi eccezionali nella ricerca sui vaccini nel prossimo futuro. Tuttavia, l'esigenza immediata dei paesi endemici per la rabbia mediata dai cani è di impiegare la vaccinazione di massa dei cani utilizzando i vaccini parenterali per cani domestici e cani di comunità accessibili, integrati da ORV per cani liberi che sono difficili da catturare. Questo approccio combinato potrebbe rendere realtà il Piano strategico globale per l'eliminazione globale delle morti umane per rabbia mediata dai cani entro il 2030.

La storia dei vaccini antirabbici riflette quindi un percorso evolutivo complesso, fatto di successi pionieristici e progressi scientifici significativi. Dai primi esperimenti di Louis Pasteur fino ai moderni vaccini su colture cellulari, la lotta contro la rabbia ha fatto passi da gigante. Tuttavia, il lavoro non è finito: la sfida odierna è rendere questi vaccini accessibili alle popolazioni più vulnerabili, soprattutto nelle aree del mondo dove la rabbia rimane una minaccia endemica, e a coloro che si recano in queste aree a rischio.

## FORMA FARMACEUTICA

I vaccini attualmente disponibili in Italia sono due – un vaccino PVRV e un vaccino PCECV – e si presentano sotto forma di polvere e solvente per sospensione iniettabile, da ricostituire. Sono adatti ai pazienti di tutte le fasce d'età. Il PVRV è un vaccino inattivato prodotto su cellule VERO che contiene virus della rabbia inattivato del ceppo WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M. Il PCECV contiene virus della rabbia inattivato del ceppo Flury LEP, prodotto su cellule di embrione di pollo purificate.

La protezione dopo la vaccinazione è fornita dall'induzione di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia. L'OMS considera protettivi livelli di anticorpi pari ad almeno 0,5 UI/ml.

La ricostituzione prevede i seguenti passaggi:

- 1.** Il vaccino deve essere controllato visivamente prima e dopo ricostituzione per l'eventuale presenza di particolato estraneo e/o cambiamenti nell'aspetto fisico. Il vaccino non deve essere utilizzato nel caso in cui sia avvenuto un qualsiasi cambiamento dell'aspetto.
- 2.** La polvere viene ricostituita aggiungendo alla fiala il solvente fornito nella siringa re-riempita.
- 3.** Agitare con cura prima dell'iniezione fino alla completa dissoluzione della polvere.



4. La sospensione ottenuta viene prelevata dalla stessa siringa utilizzata per l'iniezione.
5. Il vaccino deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

## POSOLOGIA E SOMMINISTRAZIONE

Per quanto riguarda le dosi di vaccino e le vie di somministrazione, le indicazioni sono le seguenti:

- **soggetti già sottoposti con certezza a PrEP:** riceveranno solamente due dosi di PCECV (1 ml ciascuna) o PVRV (0,5 ml ciascuna) ai giorni 0 e 3 per via intramuscolare nel deltoide o (se <2 anni) nella parte supero-laterale della coscia (questo vaccino non va mai somministrato nel gluteo), indipendentemente da quanto tempo sia passato dalla PrEP o dal titolo anticorpale. Non è richiesta la somministrazione di immunoglobuline anti-rabbiche (RIG). Solo nei soggetti immunocompromessi può essere indicata la titolazione anticorpale dopo la seconda dose per verificare che la risposta sia stata adeguata. La somministrazione del vaccino PVRV può essere eseguita anche per via intradermica: in questo caso la dose prevista è di 1 dose da 0,1 ml contestualmente in 4 diversi siti (per un totale di 0,4 ml) o 0,1 ml ai giorni 0 e 3;
- **soggetti non immuni:** riceveranno la profilassi in 3, 4 o 5 sedute a seconda del vaccino antirabbico, PCECV o PVRV, e protocollo utilizzati. Solo nel caso di una ferita di categoria III riceveranno anche le RIG alla dose di 20 UI/kg di peso corporeo, che andranno somministrate all'interno della ferita e attorno a essa.

### ***Dosi di richiamo***

Generalmente sono raccomandate dosi di richiamo ogni 2-5 anni. Il richiamo è determinato in base al rischio di esposizione e ai test sierologici per rilevare la presenza di anticorpi neutralizzanti il virus della rabbia ( $\geq 0,5$  UI/ml).

## CONSERVAZIONE—SMALTIMENTO

Il vaccino va conservato in frigorifero (2-8 °C) e nella sua confezione per proteggerlo dalla luce. Non deve essere congelato. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.



## SOMMINISTRAZIONE SIMULTANEA DI ALTRI VACCINI E FARMACI

I trattamenti immunosoppressivi, compresa la terapia sistemica a lungo termine con corticosteroidi, possono interferire con lo sviluppo di una risposta adeguata al vaccino anti-rabbico e fare sì che la vaccinazione sia inefficace. In questi casi, si raccomanda di eseguire un test sierologico 2-4 settimane dopo la vaccinazione. I vaccini somministrati in concomitanza devono sempre essere iniettati preferibilmente mantenendo la regola dell'utilizzo di arti diversi o, nell'impossibilità di farlo, del distanziamento di almeno 2,5 cm tra le sedi di somministrazione. Se, oltre al vaccino, sono indicate le RIG, queste non devono mai essere aggiunte nella stessa siringa del vaccino e devono essere somministrate in una sede anatomica lontana da quella della vaccinazione.

Poiché si tratta di vaccini inattivati, possono essere co-somministrati con altri vaccini, a meno che non sia espressamente controindicato in scheda tecnica [vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage - PMC (nih.gov)].



# LA VACCINAZIONE ANTI-RABBICA E L'IMPORTANZA DELLA PROFILASSI IN PRE-ESPOSIZIONE

**Andrea Rossanese**, *Dipartimento di Malattie Infettive-Tropicali e Microbiologia, IRCCS "Sacro Cuore-Don Calabria", Negrar di Valpolicella (VR), Vice-Presidente SIMVIM*

## VALUTAZIONE DEL RISCHIO

La vaccinazione contro la rabbia è fortemente consigliata alle persone a rischio per esposizione professionale: personale di laboratorio che lavora a contatto con questo virus, veterinari, biologi, stabulari e operatori di canili e, in genere, a tutti i lavoratori che sono a contatto con animali potenzialmente infetti.

Si raccomanda la vaccinazione anche ai viaggiatori diretti nelle aree endemiche di Asia, Africa e America Latina che presentino un significativo e prevedibile rischio di esposizione alla rabbia.

## INDICAZIONI

I due vaccini anti-rabbia registrati nell'Unione Europea e disponibili in Italia sono efficaci tanto nella pre- quanto nella post-esposizione. Come riportato nel Capitolo 2, indipendentemente dall'età del ricevente, per la profilassi in pre-esposizione si prevede la somministrazione di tre dosi complessive, somministrate per via intramuscolare al giorno 0, al giorno 7 e in un giorno qualsiasi tra il 21° e il 28° dalla prima dose.

Il vaccino PVRV ha già ricevuto l'approvazione alla somministrazione alternativa anche per via intradermica (sia in pre- sia in post-esposizione) mentre per il vaccino PCECV la fase di approvazione è tuttora in corso.

Viceversa, per PCECV e PVRV è già approvato anche l'assai più snello calendario vaccinale a due dosi, somministrate per via intramuscolare solamente a soggetti immunocompetenti al giorno 0 e in un giorno qualsiasi tra il 7° e il 28°



giorno dalla prima, con la raccomandazione di avvicinarsi quanto più possibile alle 4 settimane di separazione tra le dosi. Come sopra accennato, per il vaccino PVRV è stata approvata ed inserita in scheda tecnica anche la somministrazione pre-esposizione per via intradermica, alla dose di 0,1 mL in due diversi siti (di solito i due avambracci), ai giorni 0 e 7.

Lo schema rapido a due dosi, formalmente autorizzato dall'OMS nell'ultimo lavoro di revisione sulla vaccinazione antirabbica, è stato recepito da diverso tempo anche dal nostro Ministero della Salute.

Questo **calendario semplificato** rende possibile la vaccinazione antirabbica anche ai viaggiatori dell'ultimo minuto, senza perdere in efficacia. Tuttavia, esso va riservato solamente a coloro (proprio come possono essere i viaggiatori) che sono esposti a un rischio contenuto di infezione da virus della rabbia. È addirittura preferibile per i viaggiatori esposti a rischio, ma che partono prima che siano trascorsi sette giorni dalla prima dose, somministrare un'unica dose di vaccino (piuttosto che nessuna) e raccomandare l'esecuzione della seconda (che completa comunque il ciclo) quanto prima al rientro dal viaggio. A questi soggetti, però, va specificato che nella malaugurata ipotesi di essere morsi durante il viaggio non possono considerarsi immunizzati e, dunque, devono essere gestiti con le indicazioni per la PEP dei non immuni, compresa l'eventuale necessità della somministrazione delle specifiche immunoglobuline anti-rabbia (RIG).

Il calendario semplificato non può, invece, essere preso in considerazione per chi sia esposto a un rischio elevato, come ad esempio i veterinari o coloro che lavorano in laboratorio con il virus della rabbia e che possono essere esposti al virus anche attraverso la via inalatoria. Per queste persone si raccomanda una titolazione anticorpale ogni sei mesi e l'esecuzione di una dose di richiamo ogni volta che il titolo dovesse scendere al di sotto della soglia protettiva di 0,5 IU/ml. Qualsiasi ritardo nella somministrazione di una dose di vaccino non giustifica la ripresa del ciclo vaccinale dall'inizio, che deve essere continuato dal punto in cui era stato lasciato.

Soggetti immunocompetenti immunizzati con un ciclo di base di vaccino antirabbico rispondono prontamente e molto bene a un'eventuale dose di richiamo (qualora fosse necessaria). Gli anticorpi anti-rabbia compaiono in circolo circa 14 giorni dopo la prima dose di vaccino. Nei soggetti immunocompetenti non è necessario titolare gli anticorpi dopo aver completato la vaccinazione perché il tasso atteso di sieroconversione è del 100%. Invece, potrebbe avere un senso dosare gli anticorpi neutralizzanti nei soggetti immunocompromessi



(per malattia o per assunzione di farmaci soppressori) e procedere a una dose di richiamo se si dovesse rinvenire un titolo  $<0,5$  IU/ml. Tipicamente il titolo anticorpale diminuisce progressivamente nel corso del primo anno e in un 20% dei soggetti risulta al di sotto della soglia protettiva dopo due anni dalla vaccinazione. Tuttavia, sempre in soggetti immunocompetenti, si è visto che una singola dose di richiamo garantisce immediatamente la risalita del titolo a valori ampiamente protettivi.

### ***Indicazioni alla vaccinazione in pre-esposizione (PrEP)***

La somministrazione PrEP del vaccino contro la rabbia è indicata di norma:

- ai veterinari e al personale di laboratorio che lavora con il virus della rabbia;
- a tutti i viaggiatori diretti in aree endemiche.

Nell'ottica della piena adesione alla campagna dell'OMS "Zero by '30", si ritiene non solo indicato, ma pressoché doveroso offrire indistintamente a tutti i viaggiatori diretti in zone endemiche la possibilità di scegliere se vaccinarsi o meno, dopo aver dato loro tutte le necessarie informazioni. Questa considerazione nasce dalle seguenti valutazioni:

- gli effetti indesiderati conseguenti alla vaccinazione sono di gran lunga trascurabili se paragonati al rischio di morte certa dovuto all'infezione;
- la difficoltà di reperire all'estero le RIG (e il loro costo proibitivo) e la possibile carenza di vaccino;
- ridotto numero di dosi in caso di PrEP;
- il nuovo "accattivante" calendario vaccinale a due dosi autorizzato dall'OMS.

### ***Indicazioni alla vaccinazione in post-esposizione (PEP)***

Tutti i viaggiatori, soprattutto i bambini, diretti verso aree endemiche per rabbia, che siano o non siano stati preventivamente vaccinati, devono evitare il contatto con animali e la frequentazione di grotte infestate da pipistrelli. Inoltre, deve essere loro spiegato che, dopo il contatto con la saliva di un animale, è fondamentale lavare la zona interessata con acqua corrente e abbondante sapone e, se possibile, disinfettare con prodotti come lo iodopovidone, che hanno potere virucida. La PEP è estremamente efficace quando viene correttamente e velocemente praticata in tutti i suoi passaggi. Le persone esposte devono però anche rivolgersi quanto prima a un medico per verificare se, oltre all'eventuale vaccinazione post-esposizione, vi sia la necessità di somministrare le RIG e farlo al più presto. Data la difficoltà di reperire le RIG e visto il loro costo spesso proibitivo, può ren-



**Tabella 1. Guida dell'OMS per la profilassi post-esposizione a seconda della gravità dell'esposizione (da adattare in base alle raccomandazioni ufficiali locali). Tratta dal Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Verorab e Rabipur.**

Categoria di esposizione	Tipo di esposizione a un animale domestico o selvatico, sospetto o confermato come rabbioso o non disponibile per il test	Profilassi post-esposizione raccomandata
I	Toccare o nutrire gli animali Leccatura di pelle integra (nessuna esposizione)	Nessuna se è disponibile un'anamnesi affidabile <sup>(a)</sup> .
II	Rosicchiatura di cute non protetta Graffi minori o abrasioni senza sanguinamento. (esposizione)	Somministrare immediatamente il vaccino antirabbico. Interrompere il trattamento se l'animale è in buona salute dopo il periodo di osservazione di 10 giorni <sup>(b)</sup> o se il test della rabbia eseguito utilizzando metodi di laboratorio appropriati è negativo. Trattare come categoria III se si tratta di esposizione a pipistrelli.
III	Morsi <sup>(c)</sup> o graffi transdermici singoli o multipli, leccatura di cute lesionata o contaminazione di mucose con saliva (leccatura), esposizione a pipistrelli (esposizione grave).	Somministrare immediatamente il vaccino antirabbico e le immunoglobuline antirabbiche, preferibilmente il prima possibile dopo l'inizio della profilassi post-esposizione. Le immunoglobuline antirabbiche possono essere iniettate fino a 7 giorni dopo la somministrazione della prima dose del vaccino. Interrompere il trattamento se l'animale è in buona salute dopo il periodo di osservazione di 10 giorni <sup>(b)</sup> o se il test della rabbia eseguito utilizzando metodi di laboratorio appropriati è negativo.

<sup>(a)</sup> Se l'animale è un cane o un gatto apparentemente sano che vive in un'area a basso rischio e viene posto sotto osservazione veterinaria, il trattamento può essere posticipato.

<sup>(b)</sup> Questo periodo di osservazione si applica solo a gatti e cani. A eccezione delle specie a rischio o in via di estinzione, gli animali domestici e gli animali selvatici con sospetta rabbia devono essere sottoposti a eutanasia e i loro tessuti devono essere esaminati per la presenza del virus della rabbia con metodi di laboratorio appropriati.

<sup>(c)</sup> I morsi, in particolare su testa, collo, viso, mani e genitali, sono classificati come esposizione di categoria III a causa dell'estesa innervazione di queste parti del corpo.



dersi necessario il rientro anticipato del viaggiatore in Italia per eseguire la PEP corretta. Anche questo può essere un motivo per preferire una PrEP.

Le indicazioni generali per decidere su un'eventuale PEP sono le seguenti:

- se un viaggiatore si presenta più di 10 giorni dopo il morso a rischio e c'è la possibilità di accertare che l'animale è ancora vivo e sano, non è necessario effettuare alcuna PEP. In qualsiasi altro caso, la decisione dipende dalla categoria di esposizione nella quale ricade il viaggiatore;
- categoria I: leccatura su cute integra o esposizione a sangue, urine e feci, ovvero l'animale è stato semplicemente toccato o gli si è solo dato da mangiare: né RIG né PEP;
- categoria II: contatto con saliva su cute abrasa, senza presenza di sanguinamento: PEP senza RIG;
- categoria III: singoli o multipli morsi transdermici, contaminazione con la saliva delle mucose o di cute non integra: RIG e PEP. Tutti coloro che sono risultati esposti a pipistrelli devono sempre essere trattati con RIG e PEP, indipendentemente dalla gravità della ferita.

## **CONTROINDICAZIONI**

I vaccini anti-rabbia sono di solito molto ben tollerati; solo occasionalmente vengono riportati lievi sintomi locali (dolore al sito di inoculazione) o sistemici (cefalea, nausea, dolore addominale, mialgia, vertigini). La gravità della malattia di base, comunque, suggerisce di non interrompere il ciclo vaccinale di fronte a questi minimi disagi, specie se eseguito in post-esposizione.

Il vaccino antirabbico può essere somministrato a tutti i soggetti che ne abbiano l'indicazione, senza limiti di età né reali controindicazioni. In PEP, in caso di comprovata allergia/anafilassi a qualcuno dei componenti, è addirittura auspicabile somministrarlo con assistenza anestesiológica piuttosto che non somminstrarlo.

## **PRECAUZIONI**

I dati sull'uso dei vaccini nelle donne in gravidanza o che allattano sono limitati. La vaccinazione pre-esposizione va somministrata alle donne in gravidanza o in allattamento solo se strettamente necessario e dopo una valutazione dei rischi e dei benefici, in accordo alla normale schedula vaccinale. Nella profilassi post-esposizione, considerata la gravità della malattia, il vaccino può essere somministrato.

**Tabella 2. Controindicazioni, precauzioni e false controindicazioni dei vaccini antirabbici.**

Tratta da [https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/19\\_3\\_web.pdf](https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/19_3_web.pdf)

<b>Controindicazioni</b>	<p>Nella profilassi pre-esposizione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose</li> <li>● reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino</li> <li>● gravi reazioni di ipersensibilità alle proteine dell'uovo, se presenti nel vaccino</li> </ul> <p>Non vi sono controindicazioni alla vaccinazione nel trattamento post-esposizione purché realmente indicato</p>
<b>Precauzioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Immunodeficienza grave (<i>es. tumori del sangue e solidi; immunodeficienza congenita; terapia immunosoppressiva a lungo termine; terapia antitumorale o radiante; infezione da HIV</i>)</li> <li>● malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre</li> <li>● orticaria generalizzata immediata dopo somministrazione di una precedente dose</li> <li>● reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose (post-esposizione)</li> <li>● reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino (post-esposizione)</li> <li>● reazioni gravi di ipersensibilità alle proteine dell'uovo (post-esposizione) per i vaccini che le contengono</li> </ul>
<b>False controindicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● allattamento</li> <li>● gravidanza</li> </ul>

### **DOVE VERIFICARE IN TEMPO REALE LA NECESSITÀ DELLA VACCINAZIONE?**

Consultando il sito dell'OMS, alla pagina dedicata ai viaggi internazionali (<https://www.who.int/travel-advice>) e a quella specifica sulla rabbia ([https://www.who.int/health-topics/rabies#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/rabies#tab=tab_1)) dove vengono forniti tutte le informazioni e gli aggiornamenti in merito all'epidemiologia e alla vaccinazione antirabbica.

# REAZIONI AVVERSE

**Sandro Giuffrida**, *Direttore UOC Igiene e Sanità Pubblica,  
Dipartimento di Prevenzione, Azienda Sanitaria Provinciale di Reggio Calabria,  
Segretario SIMVIM*

Le reazioni avverse alla vaccinazione antirabbica sono generalmente di intensità moderata e si verificano entro tre **giorni dalla vaccinazione. La maggior parte delle reazioni si risolve spontaneamente entro 1-3 giorni dalla loro insorgenza.** Gli eventi avversi più comuni in tutte le fasce di età (eccetto nei neonati/nei bambini di età inferiore ai 24 mesi) sono cefalea, malessere, mialgia e dolore in sede di iniezione.

Non tutti i pazienti vaccinati sviluppano una risposta immunitaria protettiva. Nei casi di malattie acute che richiedono trattamento, la vaccinazione dovrebbe essere posticipata fino a due settimane dopo la risoluzione dei sintomi. Tuttavia, in caso di infezioni minori, non è necessario rinviare la vaccinazione.

## REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ (SOLO PEP)

Possono verificarsi episodi di reazioni anafilattiche, inclusi casi di shock anafilattico, dopo la somministrazione dei vaccini. Come per tutti i vaccini somministrati tramite iniezione, è fondamentale che siano immediatamente disponibili trattamenti medici adeguati e mezzi di monitoraggio, nel caso raro di una reazione anafilattica. Anche gli eccipienti contenuti nei vaccini possono dare luogo a reazioni di ipersensibilità. Nelle persone che in passato hanno manifestato sintomi di anafilassi (quali orticaria diffusa, gonfiore delle vie respiratorie superiori, spasmi laringei o broncospasmi, ipotensione o shock) in risposta a uno di questi componenti, la vaccinazione deve essere eseguita esclusivamente in ambiente medico dotato delle risorse necessarie per gestire potenziali reazioni anafilattiche.



## EFFETTI SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Con l'uso del vaccino PCECV si sono osservati casi molto rari di encefalite e sindrome di Guillain-Barré in associazione temporale. In ogni caso, prima di sospendere l'immunizzazione, è importante valutare attentamente il rischio che il paziente possa contrarre la rabbia.

## REAZIONI DA MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Il vaccino contro la rabbia non deve essere somministrato tramite iniezione intraglutea o sottocutanea, poiché queste vie di somministrazione possono compromettere l'efficacia della risposta immunitaria. Iniezioni accidentali per via intravascolare possono causare gravi reazioni sistemiche, inclusi episodi di shock, e devono essere evitate. Il vaccino non deve essere somministrato per via intravascolare.

## REAZIONI ANSIOSE

A seguito o anche prima di qualsiasi vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, tra cui reazioni vasovagali (sincope, svenimento), iperventilazione o reazioni dovute allo stress come risposta all'iniezione con ago. Ciò può essere accompagnato da diversi segni neurologici, come disturbi visivi transitori e parestesia. È importante che vengano adottate delle procedure per evitare lesioni da svenimento.

Le tabelle che seguono illustrano le reazioni avverse che si sono manifestate con la somministrazione dei vaccini antirabbici e la relativa frequenza, utilizzando la seguente convenzione:

- molto comune ( $\geq 1/10$ )
- comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )
- molto raro ( $< 1/10.000$ )
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

**Tabella 1. Reazione avverse con vaccino PVRV (dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto del vaccino).**

Reazioni indesiderate	Adulti ≥18 anni	Popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni
	Frequenza	Frequenza
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Linfoadenopatia	Comune	Comune
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		
Reazioni allergiche (per es. eruzione cutanea, orticaria, prurito)	Non comune	Non comune
Reazioni anafilattiche e angioedema	Non nota	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Diminuzione dell'appetito	Non comune	Comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Cefalea	Molto comune	Molto comune
Capogiri/vertigine	Non comune	-
Irritabilità (nei neonati/bambini piccoli)	-	Molto comune
Sonnolenza (nei neonati/bambini piccoli)	-	Molto comune
Insonnia (nei neonati/bambini piccoli)	-	Comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		
Perdita improvvisa dell'udito, che può persistere	Non nota	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		
Dispnea	Raro	-
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Nausea	Non comune	-
Dolore addominale	Non comune	Non comune
Diarrea	Non comune	-
Vomito	-	Non comune



Reazioni indesiderate	Adulti ≥18 anni	Popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni
	Frequenza	Frequenza
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Mialgia	Molto comune	Molto comune
Artralgia	Non comune	-
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Dolore in sede di iniezione (uso IM)	Molto comune	Molto comune
Dolore in sede di iniezione (uso ID)	Molto comune	Molto comune
Eritema in sede di iniezione (uso IM)	Comune	Comune
Eritema in sede di iniezione (uso ID)	Molto comune	Molto comune
Prurito in sede di iniezione (uso IM)	Comune	-
Prurito in sede di iniezione (uso ID)	Comune	Non comune
Tumefazione in sede di iniezione (uso IM)	Comune	Comune
Tumefazione in sede di iniezione (uso ID)	Comune	Molto comune
Indurimento in sede di iniezione (uso IM)	Comune	-
Ematoma nel sito dell'iniezione (uso ID)	Non comune	
Malessere	Molto comune	Molto comune
Sindrome simil-influenzale	Comune	
Febbre	Comune	Comune
Astenia	Non comune	-
Brividi	Non comune	Non comune
Pianto inconsolabile (nei neonati/bambini piccoli)	-	Molto comune



**Tabella 2. Reazione avverse con vaccino PCECV**  
(dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto del vaccino)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità
	Molto raro	Anafilassi, compreso shock anafilattico*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Appetito ridotto
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Mal di testa, capogiri
	Raro	Parestesia
	Molto raro	Encefalite*, sindrome di Guillain-Barré*, presincope*, sincope*, vertigini*
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale/senso di fastidio all'addome
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
	Comune	Orticaria
	Raro	Iperidrosi (sudorazione)
	Molto raro	Angioedema*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Reazioni al sito di iniezione, malessere, affaticamento, astenia, febbre
	Raro	Brividi



## KEY POINTS

### CAPITOLO 1

- La rabbia è un'encefalomielite virale acuta causata da membri del genere *Lyssavirus*. L'encefalite da rabbia è invariabilmente fatale e le stime più conservative parlano di circa 60.000 morti ogni anno.
- L'agente eziologico è il virus della rabbia, trasmesso all'uomo dal morso di un mammifero, in genere un cane. Vettori epidemiologicamente rilevanti sono anche i pipistrelli.
- La rabbia è endemica sia in città sia in ambiente rurale in 150 tra Paesi e territori del mondo, in tutti i continenti eccetto l'Antartide; si ritiene sia responsabile della perdita di una vita umana ogni 9 minuti.
- Dopo un'incubazione media di 3-12 settimane, il quadro clinico, dapprima subdolo, si complica rapidamente verso la classica rabbia furiosa o verso la meno frequente rabbia paralitica. La mortalità rasenta comunque il 100%.

### CAPITOLO 2

- Per la prevenzione, in pre-esposizione evitare il morso dei cani + vaccinazione; in post-esposizione lavaggio prolungato della ferita + vaccinazione ( $\pm$  Ig specifiche).
- Scheda vaccinale PrEP: tre dosi ai giorni 0, 7, 21-28 (classica) o due dosi ai giorni 0, 7-28 (nuovo calendario approvato dall'OMS), senza necessità di richiami PrEP nei viaggiatori, ma con la raccomandazione di eseguire due dosi PEP ai giorni 0, 3 in caso di morso.
- Scheda vaccinale PEP: da 3 a 5 sedute a seconda del vaccino e protocollo di vaccinazione utilizzati, da abbinare alle Ig specifiche (20 IU/kg di peso corporeo) che devono essere somministrate entro 7 giorni dalla prima dose di vaccino.



## KEY POINTS

### CAPITOLO 3

- La vaccinazione contro la rabbia è fortemente consigliata alle persone a rischio per esposizione professionale e ai viaggiatori diretti nelle aree endemiche.
- Il calendario semplificato a due dosi rende possibile la vaccinazione antirabbica anche ai viaggiatori dell'ultimo minuto e solo alle persone esposte a un rischio contenuto di infezione da virus della rabbia.
- I vaccini disponibili (PVRV e PCECV) sono molto ben tollerati con rari effetti indesiderati, di solito minori e trascurabili.

### CAPITOLO 4

- Dopo aver ricevuto il vaccino, sono molto comuni dolore e indurimento del sito di iniezione. Si tratta di episodi non gravi che si risolvono nell'arco di 24-48 ore.
- Comuni sono le reazioni allergiche lievi come eruzione cutanea e orticaria, ingrossamento delle ghiandole linfatiche e sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea.
- Le reazioni anafilattiche gravi, fino allo shock anafilattico, la sindrome di Guillan-Barré e l'encefalite sono eventi avversi molto rari.



# AMBULATORI DEDICATI ALLA MEDICINA DEI VIAGGIATORI

**Alberto Tomasi**, già Responsabile Area Igiene Pubblica,  
Azienda Toscana Nord Ovest, Presidente SIMVIM

Il Decreto Direttoriale del Ministero della Salute del 30/06/2020 ha individuato i centri autorizzati a praticare la vaccinazione antirabbica e a rilasciare i relativi certificati validi per uso internazionale. Si riportano i riferimenti utili.



**INQUADRANDO IL QR CODE È POSSIBILE  
VISUALIZZARE L'ELENCO  
E FARE UNA RICERCA PER REGIONE**



## LETTURE CONSIGLIATE

<https://www.cdc.gov/worldrabiesday/index.html>

World Health Organization (WHO). Position paper on rabies vaccines. Apr 2018;93 (16): 201-20.

World Health Organization. (2018). WHO expert consultation on rabies: third report. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272364>.

Henry RE, et al. A country classification system to inform rabies prevention guidelines and regulations. *J Travel Med*; 2022:1-9.

Tomasi A. *Introduzione all'arte di viaggiare in salute*. Il ed., Cultura e salute, editore Perugia, 2023.

Robertson K, et al. *Rabies*. In: Jong EC, Stevens DL (editors). *Netter's Infectious Diseases*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012.

Natesan K, et al. Developments in Rabies Vaccines: The Path Traversed from Pasteur to the Modern Era of Immunization. *Vaccines (Basel)* 2023 Apr; 11(4):756.

Fooks AR, et al. New human rabies vaccines in the pipeline. *Vaccine* 2019;37(Suppl 1):A140-A145.

Gautret P, Parola P. Rabies vaccination for international travelers. *Vaccines* 2012;30(2):126-33.

Langerdijk AC, et al. Rabies antibody response after booster immunization: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;67(12):1932-47.

Lanteri CA, Nguyen K, Gibbons RV. Rabies. In: Auerbach PS, Cushing TA, Harris NS (editors). *Auerbach's Wilderness Medicine*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2017:645-73.

Naraporn N, et al. Immune response to rabies booster vaccination in subjects who had postexposure treatment more than 5 years previously. *J Travel Med* 1999;6(2):134-6.

Rupprecht CE, Nagarajan T, Ertl H. *Rabies vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2018:918-42.



---

Soentjens P, et al. Preexposure intradermal rabies vaccination: a noninferiority trial in healthy adults on shortening the vaccination schedule from 28 to 7 days. *Clinical Infectious Diseases* 2019;68(4):607-14.

Soentjens P and Crougns M. Simplified rabies pre-exposure prophylaxis in last-minute travellers. *J Travel Med* 2021;28(1):taaa185.

World Health Organization. Rabies vaccines WHO position paper – April 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018;16(93):201-20.

Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle. Different patients need different needle sizes. *BMJ* 2000;321(7271):1237-8.

Verorab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile all'indirizzo <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000064574> (ultimo accesso 7 settembre 2024).

Rabipur. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile all'indirizzo <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000036335> (ultimo accesso 7 settembre 2024).

