



Rabbia

ANDREA ROSSANESE
ALBERTO TOMASI



Rabbia



Andrea Rossanese
Alberto Tomasi

© copyright 2023 by Carocci editore, Roma

Progetto grafico e impaginazione: Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.


Rabbia

- ▶▶ Epidemiologia
- ▶▶ Clinica
- ▶▶ Prevenzione
- ▶▶ Vaccinazione
- ▶▶ Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino
- ▶▶ Indicazioni alla vaccinazione in pre-esposizione (PrEP)
- ▶▶ Indicazioni alla vaccinazione in post-esposizione (PEP)

Key point

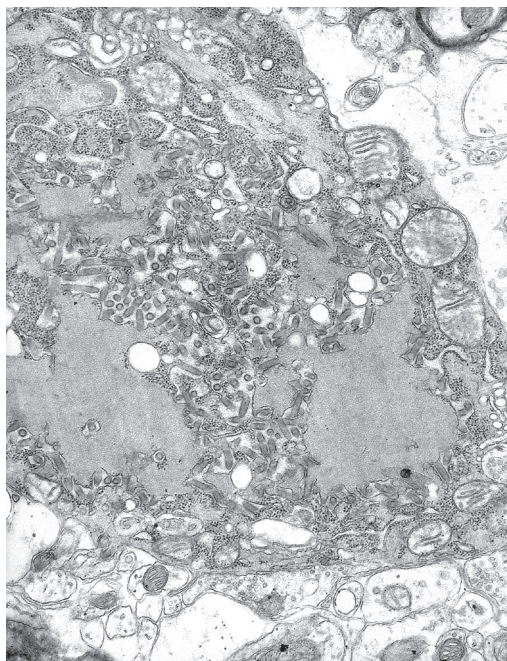
Riferimenti bibliografici

RABBIA

La rabbia è un'encefalomielite virale acuta causata da membri del genere *Lyssavirus*. La malattia può essere causata dal virus della rabbia genotipo 1 (rabbia classica,  **figura 1**) oppure, 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

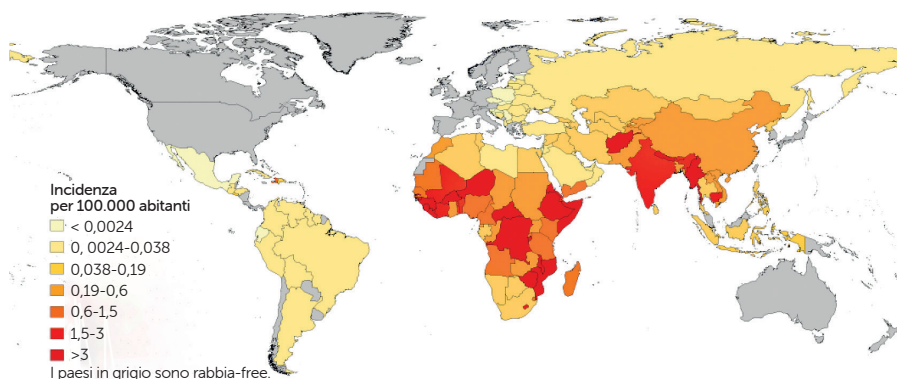
 **Figura 1.** Il virus della rabbia e i tipici inclusi cellulari (corpi del Negri) visti al microscopio elettronico



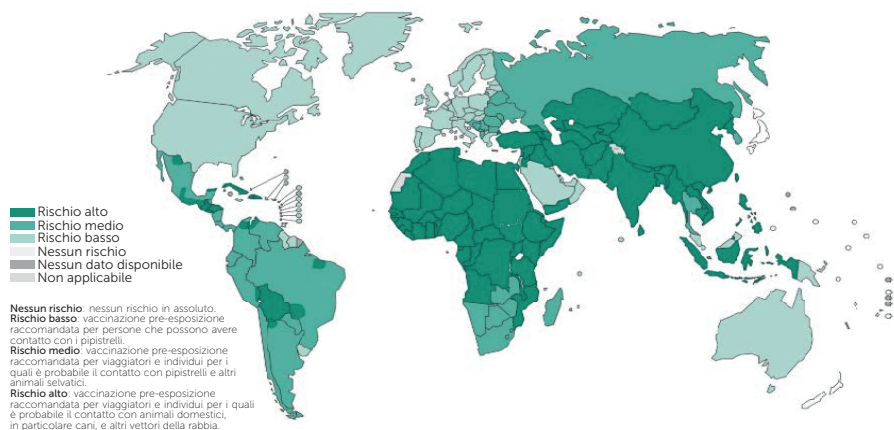
in Asia (quasi il 60%, il maggior numero dei quali nella sola India) e in Africa (circa il 36%) [1], raggiungendo la spaventosa cifra di una morte dovuta a rabbia ogni 15 minuti nel mondo (📷 figura 2). Si stima inoltre che ogni anno nel mondo 15 milioni di persone ricevano una profilassi post-esposizione (PEP), di solito con il solo vaccino, che permetterebbe di risparmiare (e sono sempre stime) 330.000 vite umane all'anno.

I cani sono responsabili di quasi il 99% dei casi di rabbia umana e le vittime più frequenti del morso di un cane sono i ragazzi tra i 9 e i 15 anni [2]. Benché l'infezione da virus della rabbia sia rara nei viaggiatori, il rischio non lo è: si stima infatti che la possibilità di dover eseguire una PEP dopo un morso sia di circa 0,4% per mese di permanenza in un Paese endemico per rabbia [3]. I viaggiatori, quindi, devono sempre essere edotti sull'evitare di toccare, nutrire o giocare con animali sia domestici sia randagi in Paesi endemici per rabbia (📷 figura 3) e devono essere debitamente informati della necessità della PEP anche nel caso in cui avessero ricevuto una profilassi pre-esposizione (PrEP).

📷 **Figura 2.** Morti per rabbia nel mondo



 **Figura 3.** Distribuzione geografica dei Paesi a rischio per rabbia



Fonte: WHO, 2018.

https://nexusacademicpublishers.com/uploads/files/JAHP_8_1_40-44.pdf

►► **Epidemiologia**

La rabbia è comune in gran parte del mondo, specie nei Paesi poveri, sia in aree urbane che rurali. I virus che causano la rabbia, sia il genotipo classico sia quelli dei pipistrelli, sono presenti in 150 Paesi e in tutti i continenti, eccetto l'Antartide [1]. La maggior parte dei Paesi industrializzati, ma anche Paesi come la Thailandia o molti di quelli latino-americani, ha drasticamente ridotto (se non completamente eliminato) la rabbia canina con campagne di immunizzazione dei cani e la lotta al randagismo.


Oltre ai cani però tutti i mammiferi possono fungere da serbatoio del virus; perciò, a seconda delle zone, vi possono essere altri importanti serbatoi, come ad esempio i pipistrelli in moltissime regioni (compresi Europa, Nord America e Australia); le volpi in diverse aree boschive; le manguste in Asia, in Africa e nei Caraibi; gli sciacalli in Africa; i gatti e le scimmie in Asia; i procioni e le puzzole nel Nord America ( **figura 4**). Molte delle aree ritenute libere da rabbia animale

Figura 4. Distribuzione mondiale degli animali serbatoio di Lyssavirus



Fonte: CDC.

in realtà presentano un rischio non trascurabile nei pipistrelli. I dati più recenti sui Paesi che nel mondo risultano infestati dalla rabbia si possono reperire sul sito della World Health Organization (WHO). Anche Public Health England fornisce un elenco molto dettagliato Paese per Paese del rischio di rabbia da animali terrestri all'indirizzo <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-risks-by-country/rabies-risks-in-terrestrial-animals-by-country>. Il sito dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) riporta, invece, l'elenco delle regioni del mondo libere dal rischio di rabbia animale (<https://www.cdc.gov/rabies/resources/countries-risk.html>).

Assai più raramente la trasmissione del virus avviene per contatto tra fluidi corporei dell'animale rabido e le mucose umane: anche se l'esposizione di una mucosa alla saliva di un animale è a basso rischio di infezione, essa dev'essere gestita come un evento significativo [2]. Per contro, l'infezione non può essere trasmessa attraverso la cute

integra. Il virus è stato isolato in diversi fluidi e tessuti degli 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. Infine, anche se di rado, il virus può essere inalato, ad esempio in grotte infestate da pipistrelli o in laboratorio [2].

►► Clinica

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 si ha comunque entro 1 anno dall'infezione [4, 5].

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 e i sintomi precoci comprendono:

- parestesie attorno alla ferita da morso;
- febbre;
- cefalea;
- malessere.


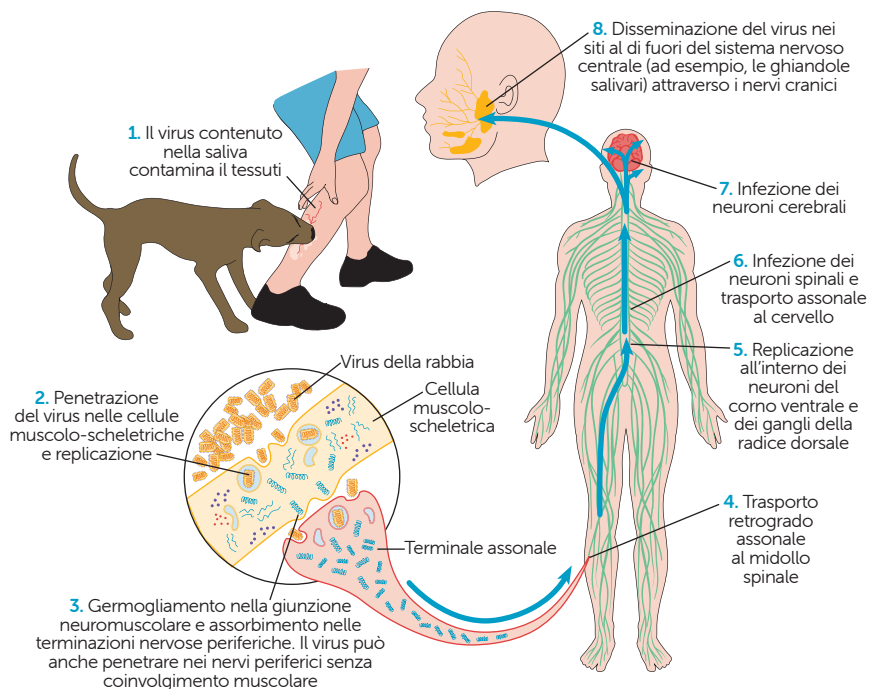
Solo più tardivamente compaiono l'idrofobia, le allucinazioni e il comportamento maniaco fino alla paralisi e al coma (rabbia furiosa), oppure una paralisi flaccida ascendente con disturbi del sensorio (rabbia paralitica) [4]. La fisiopatologia dell'infezione da virus della rabbia è esemplificata nella  **figura 5**.

Figura 5. Fisiopatologia della rabbia



La rabbia è quasi sempre fatale e la morte sopraggiunge per paralisi respiratoria. Una volta che la malattia si è manifestata clinicamente non esiste alcun trattamento specifico, ma si possono attuare solo terapie di supporto [6].

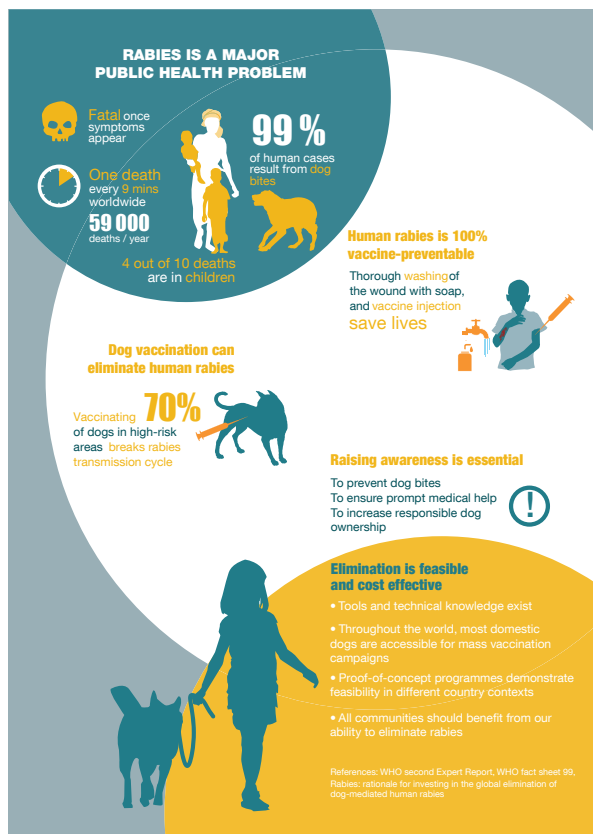
►► Prevenzione

Il caposaldo irrinunciabile della prevenzione della rabbia, ovviamente, è evitare il morso dei mammiferi, in modo particolare dei cani. Siccome le vittime più numerose sono i bambini, è importante insegnare loro fin da molto piccoli di non avvicinare per nessun motivo gli animali randagi o selvatici e come comportarsi in modo corretto con gli animali domestici.

Trattandosi di una malattia a elevatissima letalità e per la quale non esiste una terapia specifica, l'unica arma su cui si possa contare è la vaccinazione, che può essere effettuata sia prima del morso (PrEP, pre-esposizione) sia nel minor tempo possibile dopo il morso (PEP, post-esposizione).

Proprio sull'importanza cruciale della vaccinazione sia nell'uomo (per abbattere la letalità) che nel cane (per interrompere la trasmissione) si basa la campagna mondiale della WHO chiamata "Zero by '30", con la quale si vorrebbero azzerare le morti da rabbia nel mondo entro il 2030 (📷 **figura 6**).

📷 **Figura 6.** Il poster della WHO per sensibilizzare alla campagna "Zero by '30"



►► Vaccinazione

Nell'Unione Europea sono registrati due vaccini antirabbici, entrambi ottenuti da virus interi inattivati: uno coltivato su cellule diploidi umane (in sigla HDCV); l'altro coltivato su cellule purificate di embrione di pollo (in sigla PCECV). Dalla disamina del sito dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), attualmente in Italia risulta disponibile solo il PCECV.

Nella scheda tecnica del vaccino sono ancora riportati il dosaggio e il calendario standard (storico) della vaccinazione antirabbica in PrEP: indipendentemente dall'età del ricevente, si prevede la somministrazione di tre dosi complessive di 1,0 mL ciascuna, al giorno 0, al giorno 7 e in un giorno qualsiasi tra il 21° e il 28° dalla prima dose [3].

Tuttavia, è ormai invalso nell'uso pratico un assai più snello calendario vaccinale a due dosi, somministrate per via intramuscolare (1,0 mL ciascuna) 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 [8]. Questo schema è stato formalmente autorizzato dalla WHO nell'ultimo lavoro di revisione sulla vaccinazione antirabbica ed è stato recepito dal nostro Ministero della Salute. Questo calendario semplificato rende possibile la vaccinazione antirabbica anche per i viaggiatori dell'ultimo minuto, senza perdere in efficacia. Questa vaccinazione, tuttavia, va riservata solamente a coloro (proprio come possono essere i viaggiatori) che sono esposti a un rischio contenuto di infezione da virus della rabbia. Non può, invece, essere presa 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 6 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 [6]. 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), indipendentemente dal tempo trascorso [12, 13].

Gli anticorpi antirabbia compaiono in circolo circa 14 giorni dopo la prima dose di vaccino [5]. 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 [6].

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 2 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 [13]. È addirittura preferibile per i viaggiatori esposti a rischio, ma che partono prima di riuscire a completare anche il ciclo più accelerato possibile di PrEP, 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 [8]. 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 antirabbia (RIG).

►► **Effetti indesiderati, controindicazioni/precauzioni, interazioni del vaccino**

Il vaccino è di solito molto ben tollerato; solo occasionalmente vengono riportati lievi sintomi locali (dolore al sito d'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 [14, 15].

Il vaccino antirabbico può essere somministrato a tutti i soggetti che ne necessitino, 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 somministrarlo!) [6].

Può essere senza dubbio co-somministrato con tutti gli altri vaccini, 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 dei vaccini [7].

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

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

- per i veterinari e il personale di laboratorio che lavora con il virus della rabbia;

- ▶ per tutti i viaggiatori diretti in aree endemiche.

Una considerazione finale: nell'ottica della piena adesione alla campagna WHO "Zero by '30", si ritiene non solo indicato, ma quasi 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);
- ▶ il nuovo "accattivante" calendario vaccinale a due dosi autorizzato dalla WHO e tenuto conto che in ogni caso in Italia la vaccinazione contro la rabbia esula dai livelli essenziali di assistenza e, quindi, è a carico del viaggiatore [16].

▶▶ **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 [5].

La PEP è estremamente efficace quando viene correttamente e velocemente praticata in tutti i suoi passaggi [6]. 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 rendersi 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.

Per quanto riguarda le dosi di vaccino da somministrare, le indicazioni sono le seguenti.

- ▶ **Soggetti già sottoposti con certezza a PrEP** riceveranno solamente due dosi di PCECV (o HDCV) da 1 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!) [14, 15], indipendentemente da quanto tempo sia passato dalla PrEP o dal titolo anticorpale. Non è richiesta la somministrazione di RIG. Solo nei soggetti immunocompromessi può essere indicata la titolazione anticorpale dopo la seconda dose per verificare che la risposta sia stata adeguata [13]. La WHO ha approvato anche la PEP in soggetti con PrEP eseguita per via intradermica, ma ad oggi tale via di somministrazione non è autorizzata in Italia [8]. Tuttavia, se un viaggiatore rientra da un Paese in cui gli è stata praticata la PEP per via intradermica la si può considerare valida e non serve ripetere la vaccinazione.

- **Soggetti non immuni** riceveranno una serie di 4 dosi di PCECV (o HDCV) ai giorni 0, 3, 7 e 14 (una dose in più al 28° giorno per i soli immunocompromessi) per via intramuscolare o nel deltoide o (se <2 anni) nella parte supero-laterale della coscia [14, 15]. Solo nel caso di una ferita di categoria III riceveranno anche le RIG alla dose di 20 IU/kg di peso corporeo, che andranno somministrate all'interno della ferita e attorno a essa [8].

La  **tabella 1** riporta lo schema riassuntivo sull'utilizzo del vaccino antirabbico sia in pre-esposizione sia in post-esposizione.

 **Tabella 1.** Calendari vaccinali pre- e post-esposizione

Tipo e via di vaccinazione	Giorni in cui vengono somministrate le dosi	Commenti
Pre-esposizione		
IM	0, 7 (21-28)	Il regime standard prevede 3 dosi, ma è stato formalmente autorizzato dalla WHO e recepito dal nostro Ministero della Salute il ciclo a sole 2 dosi, da riservare unicamente a soggetti immunocompetenti.
ID	0, 7 (21-28)	Calendario classico e ridotto autorizzato solo in alcuni Paesi e unicamente per operatori capaci di eseguire correttamente una ID.
Richiami	Ogni 6-12 mesi solo in soggetti a rischio molto elevato e continuativo (veterinari, personale di laboratorio). Controllo dei titoli anticorpali a cadenza biennale per soggetti a rischio frequente e richiamo se il titolo è <0,5 IU/mL.	Non sono necessari richiami per tutti i soggetti vaccinati correttamente, purché immunocompetenti, esposti a rischio solo saltuariamente (in questa categoria ricadono di norma i viaggiatori).
Post-esposizione (in vaccinati)		
IM	0, 3	Questo schema deve essere riservato solamente ai soggetti per i quali è certa e documentata l'avvenuta pre-immunizzazione con un ciclo vaccinale autorizzato e completo con uno dei vaccini cellulari esistenti.
Post-esposizione (nei non immuni)		
IM	0, 3, 7 e 14 + RIG al giorno 0 (-7)	Le RIG non devono essere somministrate se sono trascorsi più di 7 giorni dalla prima dose di vaccino. La serie iniziata con un vaccino cellulare qualsiasi può essere proseguita e completata con qualsiasi altro vaccino cellulare. Una 5ª dose aggiuntiva al 28° giorno deve essere somministrata ai soggetti immunocompromessi.

IM = intramuscolare. ID = intradermica.

La WHO ha approvato una serie di regimi diversi IM e ID che possono essere utilizzati in PEP. Alcuni regimi si basano sulla somministrazione simultanea di più dosi in sedi diverse al primo accesso. La via ID è una strategia volta a rendere la PEP per rabbia molto più diffusamente accessibile e a costi inferiori perché si riduce il quantitativo di vaccino necessario. In tabella è riportato per brevità solo il regime più diffuso.

KEY POINT

- ▶▶ La rabbia è un'encefalomielite virale acuta causata da membri del genere *Lyssavirus*.
- ▶▶ *Agente eziologico*: virus della rabbia, trasmesso all'uomo dal morso di un mammifero, in genere un cane. Vettori epidemiologicamente rilevanti sono anche i pipistrelli.
- ▶▶ *Epidemiologia*: 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 che sia responsabile della perdita di una vita umana ogni 15 minuti.
- ▶▶ *Clinica*: dopo un'incubazione media di 3-12 settimane, il quadro clinico, dapprima subdolo, si complica rapidamente o verso la classica rabbia furiosa o verso la meno frequente rabbia paralitica. La mortalità rasenta comunque il 100%.
- ▶▶ *Prevenzione*: in pre-esposizione evitare il morso dei cani + vaccinazione. In post-esposizione effettuare lavaggio prolungato della ferita + vaccinazione (\pm Ig specifiche).
- ▶▶ *Vaccino*: inattivato, prodotto su cellule purificate di embrione di pollo. Si tratta di un vaccino molto ben tollerato con rari effetti indesiderati, di solito minori e trascurabili.
- ▶▶ *Schedula vaccinale PrEP*: tre dosi ai giorni 0, 7, 21-28 (classica) o due dosi ai giorni 0, 7-28 (nuovo calendario approvato dalla WHO e recepito dal Ministero della Salute), senza necessità di richiami PrEP nei viaggiatori, ma con la raccomandazione di eseguire due dosi PEP ai giorni 0, 3 in caso di morso.
- ▶▶ *Schedula vaccinale PEP*: quattro dosi ai giorni 0, 3, 7, 14 (una dose in più al 28° giorno nei soli pazienti immunocompromessi), da abbinare alle Ig specifiche (20 IU/kg di peso corporeo) che devono essere somministrate entro 7 giorni dalla prima dose di vaccino.
- ▶▶ *Indicazioni*: personale di laboratorio (rischio professionale) e viaggiatori diretti in aree endemiche.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] World Health Organization. *WHO Expert Consultation on Rabies*. WHO TRS N. 1012. Third report, 2018 Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (ultimo accesso: settembre 2023).
- [2] Fooks AR, Cliquet F, Finke S et al. *Rabies*. Nat Rev Dis Primers 3;2017:17091.
- [3] Gautret P, Parola P. *Rabies vaccination for international travelers*. Vaccine 2012;30(2):126-33.
- [4] Robertson K, Marano N, Johnson KJ. *Rabies*. In: Jong EC, Stevens DL (editors). *Netter's Infectious Diseases*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012:411-18.
- [5] 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.
- [6] Rupprecht CE, Nagarajan T, Ertl H. *Rabies vaccines*. In: Plotkin SA, Orenstetina WA, Offit PA (editors). *Vaccines*. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia 2018:918-42
- [7] Zuckerman JN. *The importance of injecting vaccines into muscle. Different patients need different needle sizes*. BMJ 2000;321(7271):1237-8.
- [8] World Health Organization. *Rabies vaccines WHO position paper - April 2018*. Wkly Epidemiol Rec 2018;16(93):201-20.
- [9] Strady C, Jaussaud R, Beguinot I et al. *Predictive factors for the neutralizing antibody response following pre-exposure rabies immunization: validation of a new booster dose strategy*. Vaccine 2000;18(24):2661-7.
- [10] Strady A, Lang J, Lienard M et al. *Antibody persistence following pre-exposure regimens of cell-culture rabies vaccines: 10-year follow-up and proposal for a new booster policy*. J Infect Dis 1998;177(5):1290-5.
- [11] Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M et al. *Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity*. Vaccine 2006;24(18):3878-80.

- [12] Naraporn N, Khawplod P, Limsuwan K 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.
- [13] Langerdijk AC, de Pijper CA, Spijker R et al. *Rabies antibody response after booster immunization: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis 2018;67(12):1932-47.
- [14] Banca Dati farmaci. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002539_035947_RCP.pdf&sys=m0b1l3 (ultimo accesso: novembre 2023).
- [15] Agenzia Italiana del farmaco. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-11-15&atto.codiceRedazionale=23A06225&elenco30giorni=false (ultimo accesso: novembre 2023).
- [16] Ministero della Salute. <https://www.salute.gov.it/portale/sanitaAnimale/dettaglioContenutiSanitaAnimale.jsp?lingua=italiano&id=266&tab=1> (ultimo accesso: novembre 2023).

Con il contributo non condizionante di

sanofi

Carocci  editore