

Gianni Bona

Luciana Nicolosi

Piercarlo Salari

Guida pratica alle **VACCINAZIONI**



 **EDITEAM**
GRUPPO EDITORIALE



Guida pratica alle vaccinazioni

Gianni Bona

*Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale, Novara
Vice Presidente SIPPS*

Luciana Nicolosi

*U.O.C. Pediatria Generale e Malattie Infettive
Dipartimento di Medicina Pediatrica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
Responsabile Gruppo di lavoro Vaccini e Vaccinazioni della SIPPS*

Piercarlo Salari

*Pediatra consultoriale e divulgatore scientifico, Milano
Responsabile Gruppo di lavoro sulla Genitorialità della SIPPS*

Ha collaborato

Matteo Castagno

*Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Salute
Università del Piemonte Orientale, Novara*





Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Giuseppe Di Mauro, Sergio Bernasconi, Gianni Bona,
Salvatore Barberi, Anna Maria Castellazzi,
Claudio Maffei, Vito Leonardo Miniello, Giuseppe Varrasi,
Emanuele Miraglia del Giudice, Elena Chiappini, Daniele Ghiglioni,
Elvira Verduci, Guido Brusoni, Franco Locatelli,
Lorenzo Mariniello, Leo Venturelli

Copyright © 2014

ISBN: 88-6135-169-7
978-88-6135-169-1



Via del Curato, 19/11 - 44042 Cento (Fe)
Tel. 051.904181/903368 - Fax 051.903368
www.editeam.it - info@editeam.it

Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore. L'Editore declina, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili. L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc., anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti. Responsabilità legale per prodotti: l'Editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. I contenuti del presente Volume non sostituiscono i consigli del proprio medico che va sempre consultato.

AUTORI



Gianni Bona

Laureato in Medicina e Chirurgia nel 1971, specializzato in Pediatria nel 1974, all'Università di Torino e specializzato in Medicina Nucleare all'Università di Firenze nel 1977.

Dal 1980 Professore Associato di Pediatria, all'Università di Torino, dal 1990 Direttore Clinica Pediatrica di Novara, e dal 2000 Professore Ordinario di Pediatria, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro". Direttore dal 1996 della Scuola di Specializzazione in Pediatria di Novara, Presidente dal 2002 del Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica di Novara presso l'Università del Piemonte Orientale. Direttore dal 2008 del Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità di Novara. Direttore della Scuola di Alta Formazione (Scuola di Dottorato) presso l'Università degli Studi del Piemonte Orientale "A. Avogadro" dal 2006.

Socio ordinario dell'Endocrine Society, dell'European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) e della Società Italiana di Pediatria (SIP), di cui è stato vice Presidente Nazionale dal 2006 al 2009. Socio ordinario della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) di cui è stato Presidente dal 2003 al 2005. Socio della SIPPS dalla sua fondazione e vice Presidente dal 2012. Componente del Gruppo Tecnico Vaccini della Regione Piemonte. L'attività di ricerca si è sviluppata in particolare in ambito clinico nel settore della medicina nucleare, dell'endocrinologia pediatrica e della profilassi vaccinale e in ambito pre-clinico, nel campo della genetica molecolare applicata alle malattie endocrine. E' addestrato in procedure di Good Clinical Practice (GCP) e ha condotto da oltre 20 anni studi clinici di fase II-III-IV in ambito di vaccinazioni. L'attività scientifica si è tradotta in oltre 460 fra pubblicazioni, monografie e libri, di cui oltre la metà su riviste internazionali.



Luciana Nicolosi

Medico, laureata con lode presso l'Università "La Sapienza" di Roma nel 1983, si è specializzata in Pediatria nel 1987 e in Malattie Infettive nel 2001, presso la stessa Università.

Ai suoi esordi professionali lavora presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG) prima nel Reparto Gastroenterologia, quindi alle Malattie Infettive come assistente pediatra.

Dal 1998 è Dirigente di I livello nello stesso reparto; in seguito presso l'U.O.C. di Allergologia e oggi presso l'U.O.C. di Pediatria Generale e Malattie Infettive.

Dal 2004 è referente del Centro per le Vaccinazioni a Rischio presso l'U.O.C. di Pediatria Generale e Malattie Infettive dell'OPBG.

Da ottobre 2012 è responsabile del Gruppo di lavoro "Vaccini e Vaccinazioni" della SIPPS (Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale), e da febbraio 2013 è membro della "Commissione Vaccini" della SIAIP (Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica).

Svolge attività di docenza in corsi di formazione per i PLS (Pediatri Libera Scelta) e per medici vaccinatori delle ASL di Roma e Lazio. Ha preso parte a diversi progetti di ricerca. Partecipa di frequente a congressi in qualità di relatrice e moderatrice. Come specialista nel suo ambito, è autrice di numerose pubblicazioni e aderente alle maggiori Società Scientifiche del settore: SIP, SIAIP, SIPPS, SITIP, SIMRI.



Piercarlo Salari

Medico, laureato con lode nel 1989 e specializzato in Pediatria nel 1993 a Milano. Svolge attività di pediatra consultoriale nel capoluogo lombardo prestando particolare attenzione all'educazione alimentare e alla prevenzione dell'obesità infantile.

Al tempo stesso si occupa di formazione e aggiornamento professionale per il personale sanitario nonché di iniziative divulgative per i genitori, tra cui organizzazione di incontri, coordinamento di campagne di sensibilizzazione e consulenze.

Collabora con numerose testate scientifiche e divulgative, cartacee e online, è direttore scientifico dell'edizione italiana della Rivista "Pediatrics in Review", autore di articoli, libri e saggi ed è membro di comitati editoriali e scientifici. Dal 2013 è responsabile del Gruppo di lavoro sulla "Genitorialità" della SIPPS.

INDICE

Presentazione pag. VII
Giuseppe Di Mauro, Presidente SIPPS

Breve excursus storico sulle vaccinazioni " 1

Lo scenario epidemiologico delle principali
infezioni prevenibili " 7

PRONTUARIO DEI VACCINI " 13

● DIFTERITE " 15

● EMOFILO " 19

● EPATITE A " 22

● EPATITE B " 25

● INFLUENZA " 29

● MENINGOCOCCO " 34

● MORBILLO " 38

● PAPPILLOMAVIRUS " 41

● PAROTITE " 44

● PERTOSSE " 47

● PNEUMOCOCCO " 51

● POLIOMIELITE	pag. 56
● ROSOLIA	" 59
● ROTAVIRUS	" 62
● TETANO	" 65
● VAIOLO	" 69
● VARICELLA	" 72
Vaccinazioni in situazioni particolari	" 77
La pianificazione sanitaria nazionale in ambito di prevenzione vaccinale e il calendario vaccinale italiano	" 85
La comunicazione e le vaccinazioni	" 93
Obiezioniario Miti e realtà a proposito di vaccini e vaccinazioni	" 103
Glossario	" 114

PRESENTAZIONE



a cura di

Giuseppe Di Mauro

*Presidente della Società Italiana di
Pediatria Preventiva e Sociale*

E' ben noto che il successo di ogni campagna o iniziativa di medicina preventiva consiste nel limitare, e cercare possibilmente di eliminare, l'evento dannoso verso cui vengono impegnate le risorse disponibili. Questo semplice concetto, cardine delle strategie preventive, ha visto forse la sua massima espressione proprio nella lotta alle malattie infettive, tramite la messa in campo delle possibilità offerte dalla ricerca scientifica che, negli ultimi 150 anni, ha riscosso innegabili successi grazie all'offerta su larga scala delle tecniche vaccinali.

Questa strategia terapeutica ha praticamente stravolto l'epidemiologia clinica mondiale riuscendo ad eliminare del tutto alcuni storici flagelli dell'umanità (vaiolo), a segregare in pochi territori altre calamità del passato (poliomielite, difterite), ad ammorbidire l'impatto sociale di numerose precedenti gravi condizioni morbose (influenza, tetano, morbillo).

Anche se chiaramente ancora molto resta da fare nella lotta ai germi patogeni, certamente è innegabile il valore dei risultati ottenuti sulla salute dei popoli con la messa in campo delle strategie vaccinali. Nonostante ciò, purtroppo, è irrealisticamente vero che proprio nelle popolazioni più protette da un punto di vista sanitario ossia i Paesi industrializzati, sta facendosi strada, nell'opinione pubblica, tutta una cattiva forma di sensibilizzazione negativa nei confronti delle vaccinazioni. Sono sempre più frequenti, infatti, le discussioni e le diatribe su quegli aspetti potenzialmente, o ipoteticamente, dannosi legati a tali metodiche. Si va inopinatamente diffondendo l'idea del danno e della complicazione quale conseguenza dell'applicazione delle tecniche vaccinali.

Quasi sempre non esistono indicazioni e verifiche dei messaggi allarmistici diffusi ma, comunque, questi risultano di facile presa e consenso non solo tra la popolazione ma sin anche tra gli addetti ai lavori. Anche tra le famiglie dei nostri assistiti subdolamente si va instaurando un clima di paura e di diffidenza che lo stesso pediatra non sempre riesce a controllare.

L'estendersi di questi falsi pregiudizi avrebbe sì un rischio reale e potenzialmente terribile. Il venir meno delle coperture vaccinali esporrebbe tutti, in pochi anni, al rischio di rinnovo di contagi patologici, specialmente considerati i nuovi standard

sociali con i frequenti, e quasi mai protetti, contatti tra popolazioni provenienti da differenti realtà sanitarie e politiche.

La Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS) è un'istituzione scientifica che ha tra i suoi obiettivi specifici la difesa e il mantenimento del benessere psicofisico della popolazione in età evolutiva.

Per tale motivo non si è mai limitata dall'esimersi nella promozione, ad ogni occasione, delle vaccinazioni e del loro ruolo insostituibile nella tutela della salute infantile. In tale ambito è stata sempre di sostegno per i pediatri e per le famiglie assistite nell'indirizzare adeguatamente le scelte sanitarie nell'interesse esclusivo della salute dei propri bambini.

Sulla base di tali considerazioni appare ben strutturata e ben mirata questa pubblicazione, fortemente voluta per due fondamentali ragioni: perché il pediatra potesse avere uno strumento agile, aggiornato e di pronta consultazione per le proprie necessità professionali quotidiane e perché fosse sempre tenuta viva l'attenzione nei confronti delle vaccinazioni, attraverso il supporto dell'evidenza scientifica e dei rilievi epidemiologici. Occorre, infatti, difendere al contempo gli operatori e gli utenti, muovendosi in un contesto culturale condizionato da movimenti di opinione il più delle volte privi di presupposti di autorevolezza. Si avverte forte il bisogno di difendere i risultati faticosamente sin qui ottenuti attraverso un'informazione chiara, argomentata ed esaustiva, mirata a dissipare i dubbi e a dissolvere le disinformazioni. La semplicità e la completezza espositiva di questa guida - molto pratica e maneggevole la strutturazione in schede - che racchiude sinteticamente tutto ciò che è necessario conoscere relativamente alla prevenzione delle malattie trasmissibili, la rendono uno strumento praticamente unico ed insostituibile nella pratica professionale del medico. E' altresì di indubbio valore nel dare forza comunicativa, sostenuta dalla sua autorevolezza scientifica, ai rapporti sempre più complessi che il pediatra di oggi deve continuamente affrontare nel dialogo quotidiano con genitori sempre più informati, anche se spesso in maniera incompleta se non, talvolta, sbagliata. Nella nostra realtà, infatti, se da un lato appare anacronistico ricorrere a consuetudini impositive di obbligatorietà, d'altro canto è necessario mettere in campo strategie comunicative adeguate ed efficaci che possano permettere di portare a realizzazione i massimi risultati possibili alla luce delle attuali conoscenze. E' pertanto da apprezzare lo sforzo compiuto nel dare, nel testo, grande spazio alle tecniche di counseling, alle modalità di comunicazione, alle strategie adottabili davanti alle più frequenti controversie.

Ritengo, pertanto, che questo testo possa costituire un ulteriore importantissimo ausilio, per gli operatori sanitari ed in primis per i pediatri, nella quotidiana lotta alla disinformazione ed al pregiudizio che tante volte rischiano di prendere il sopravvento nei confronti delle buone pratiche sanitarie di cui le vaccinazioni devono essere considerate sicuramente un caposaldo. E' opportuno ricordare come per la SIPPS, ma anche per tutti i pediatri, il sostegno alla prevenzione ed alle buone pratiche sanitarie rappresenti una missione imprescindibile in quanto "seminando salute" si effettua il miglior investimento sul futuro.

BREVE EXCURSUS STORICO SULLE VACCINAZIONI

La storia della vaccinazione affonda le proprie radici nell'osservazione empirica della possibilità di inoculare a un individuo sano materiale ottenuto dalle pustole vaiolose di un ammalato e di indurre in questo modo una protezione nei confronti della malattia.

La prima epidemia di vaiolo di cui si ha traccia risale al 1350 a.C. durante la guerra fra egiziani e ittiti e determinò l'inizio della decadenza di questi ultimi. In maniera analoga il vaiolo fu determinante nella caduta degli indios in seguito all'introduzione da parte dei *conquistadores* di questa malattia fino ad allora sconosciuta in America.

In Europa verso la fine del secolo XVII ebbe luogo una terribile epidemia nei grandi agglomerati urbani; erano colpiti in prevalenza gli adolescenti, con una mortalità compresa tra il 20 ed il 40% dei casi. Per cercare di evitare di contrarre la forma letale della malattia, era iniziata in Cina intorno al 1000 d.C. la *vaiolizzazione*: consisteva, dopo una preparazione della durata di sei settimane a base di salassi e diete, nell'inoculazione all'interno di ferite aperte, nella persona sana, di polveri essiccate di croste o altre sostanze prelevate da un malato in forma lieve. In Europa furono due viaggiatori, **Jacopo Pilarino** ed **Emanuele Timoni**, a segnalare l'uso della vaiolizzazione in Turchia con due memorie scritte nel 1713 e 1716.

Nel 1721 **Lady Mary Wortley Montagu**, moglie dell'ambasciatore inglese in Turchia, introdusse questa pratica in Inghilterra. Poiché questa tecnica utilizzava il virus umano vivo, spesso risultava molto pericolosa, se non addirittura letale come la stessa malattia e, nei casi fortunati, fino alla guarigione del soggetto, lo rendeva portatore del vaiolo, mettendo a rischio la salute di familiari e conoscenti che non fossero già immuni.

Nel 1778, in un Paesino del Gloucestershire, non lontano da Bristol, uno dei più importanti mercati del latte di Inghilterra, un giovane medico di campagna, **Edward Jenner**, sentì una mungitrice affermare che, per quanto il vaiolo stesse mietendo molte vittime, la malattia non le dava alcuna preoccupazione, perché aveva già "fatto il vaiolo vaccino", quello che colpisce il bestiame. Condizionato da questa credenza, diffusa tra i mungitori e tramandata dalla saggezza popolare, Jenner osservò che effettivamente coloro che erano stati colpiti dal vaiolo vaccino risultavano indenni da quello umano.

Il 14 maggio 1796 Jenner condusse un esperimento prelevando del materiale da una lesione cutanea di un mungitore affetto da **vaiolo vaccino** ed introducendola attraverso due piccoli tagli effettuati sul braccio di un ragazzino di 8 anni, figlio del suo giardiniere, James Phipps. Il 1 luglio 1796 eseguì, sullo stesso soggetto, lo stesso procedimento con materiale proveniente da una lesione **vaiolosa umana**: il ragazzo contrasse il vaiolo vaccino, ma non il vaiolo umano. Dopo aver condotto l'esperimento su 23 soggetti diversi (tra cui il suo piccolo figlio) Jenner concluse che i soggetti affetti da vaiolo vaccino, erano "immuni" dal vaiolo umano.

Nel 1798 Jenner sottopose i risultati alla Royal Society che rifiutò di pubblicarli perché sospettosa delle nuove teorie, ma Jenner li pubblicò a proprie spese e alla fine riuscì ad avere il supporto di alcuni membri della famiglia reale che si fecero vaccinare e la vaccinazione fu finalmente diffusa. L'ultimo caso di infezione naturale da virus del vaiolo si verificò in Somalia nel 1977 e il 9 dicembre 1979, due anni dopo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità certificò l'eradicazione del vaiolo a cui fece seguito, l'anno successivo, la sospensione della vaccinazione in tutti i Paesi.

La vaiolizzazione costituì il terreno di una vera e propria battaglia culturale in Europa, e forse non avrebbe conseguito il successo che ottenne se il continente non fosse già stato pervaso dagli ideali dell'illuminismo. Furono soprattutto intellettuali e filosofi, quali **Voltaire, Beccaria, Parini, Alessandro e Pietro Verri**, infatti, a sostenere i vantaggi della vaiolizzazione. Vi furono anche alcuni tentativi di condannare l'inoculazione da un punto di vista religioso, ma furono rapidamente respinti.

Un altro segno dei tempi fu l'esigenza di controllare le affermazioni con degli "esperimenti": la Royal Society impose uno studio che si potrebbe definire oggi di "challenge", facendo inoculare dei condannati a morte e poi esponendoli al contagio per dimostrarne la protezione. E' difficile dire quale sia stato il reale contributo della vaiolizzazione al controllo della malattia nel corso del XVIII secolo, ma certamente sollevò non pochi timori a fronte dell'induzione occasionale di qualche vero e proprio caso di vaiolo, ma l'aspetto culturale di maggiore rilevanza è rappresentato nell'aver compreso, per la prima volta nella storia dell'umanità, la possibilità di combattere o meglio prevenire una malattia con uno strumento la cui efficacia poteva essere verificabile.

Scientificamente si tentò di allargare per analogia il successo della vaiolizzazione estendendone il concetto alla sifilizzazione e alla morbillizzazione. Mancava, però, una teoria che permettesse uno sviluppo razionale dei vaccini, a cui diedero impulso i primi studi che sancirono la "nascita" della microbiologia.

DALLE PROVE EMPIRICHE AL METODO SCIENTIFICO

La vaccinazione vera e propria, cioè l'uso di materiale ottenuto dalle vacche per l'inoculazione, fu dunque introdotta alla fine del Settecento, seguendo ancora un'osservazione empirica, cioè che i mungitori contagiati da una malattia vescicolare delle vacche (il "cow-pox") venivano selettivamente risparmiati dalle epidemie di vaiolo. Il metodo cosiddetto jenneriano consisteva proprio nel raccogliere il liquido della pustola vaccinica e inocularlo all'uomo. Questo metodo ebbe una rapida diffusione in Europa e nel mondo. I maggiori limiti consistevano proprio nel dover ricercare, localmente, le vacche affette da questa malattia per ottenerne il materiale, e nel conservarlo. Si idearono diversi modi di conservazione della linfa che veniva raccolta in piccoli recipienti di vetro e sigillata, oppure essiccata per permetterne il trasporto o, più tardi, glicerinizata per proteggerla da contaminazioni.

In Italia, per merito di **Luigi Sacco**, protomedico dell'Ospedale Maggiore di Milano, autore di un importante trattato di vaccinazione e promotore di estesissime campagne di vaccinazione, fu scoperta una fonte di linfa locale, il che permise di avviare con successo la vaccinazione in Lombardia. Uno dei metodi più usati per trasportare la linfa fu quello di usare i bambini vacciniferi. Reclutati negli orfanotrofi, questi bambini venivano inoculati in serie e poi portati nei viaggi, mentre sviluppavano la pustola. Quando questa maturava, se ne prelevava la linfa usandola per vaccinare. Questo metodo di vaccinazione, detto "da braccio a braccio", comportò anche non poche disgrazie, dato che fu ritenuto responsabile della diffusione della sifilide. Il metodo fu combattuto e perfino vietato, ma ciò richiese la creazione di stalle dove le pustole vacciniche venivano perpetuate nelle vacche in condizioni più controllate. La vaccinazione si sviluppò, quindi, senza conoscere il meccanismo attraverso cui essa conferisse la protezione.

La storia scientifica della vaccinazione prese invece origine dalla batteriologia e principalmente dagli studi di **Louis Pasteur**: egli osservò che la *Pasteurella septica*, germe che provoca il colera dei polli, perdeva virulenza con la durata della conservazione in coltura. I polli inoculati con colture vecchie non si ammalavano, anzi acquisivano uno stato di protezione. Pasteur sviluppò il concetto di attenuazione e giunse ad attenuare *in vitro* il *Bacillus anthrax*, dandone una prova di efficacia "sul campo" nello storico esperimento di Pouilly-le-Fort del maggio 1881.

Furono in seguito scoperti numerosi batteri, di cui si dimostrò il ruolo patogenetico in diverse malattie dell'uomo e degli animali, si scoprirono le basi dell'immunità, si sviluppò la terapia sierologica della difterite e Pasteur ottenne un vaccino protettivo contro il virus della rabbia. Anche se non era ancora possibile

coltivare il virus, gli esperimenti di Pasteur lo portarono a stabilire che l'agente della rabbia era presente nel midollo e nel tessuto cerebrale degli animali affetti. Attraverso passaggi da coniglio a coniglio ed essiccamento parziale del midollo arrivò a dimostrare la perdita di virulenza e la conservazione di un potere immunogeno. Pasteur pensò tra l'altro a uno schema di immunizzazione basato sull'uso iniziale di midollo infetto reso innocuo da un'essiccazione di 15 giorni e proseguendo con l'inoculazione di materiale sempre più fresco: si trattò della prima vaccinoterapia, dato che questo schema di immunizzazione venne usato per prevenire l'insorgenza dei sintomi in soggetti già morsi da animali rabidi.

Il primo vaccino batterico fu invece sviluppato dal catalano Ferràn e dal pasteuriano (di origine russa) Haffkine, che lavorarono all'attenuazione del *Vibrio cholerae*, isolato da **Robert Koch**.

Il concetto di attenuazione si era dimostrato vincente e fu anche usato per lo sviluppo del vaccino antitubercolare: **Calmette** e **Guérin** riuscirono a ottenere un batterio stabile, innocuo in un modello di cavia, passando in ripetute sottocolture (213 passaggi in 13 anni) un bacillo tubercolare isolato da **Nocard** nel 1902 da una vacca.

Una strada differente fu quella intrapresa da **Kolle** per il colera, e da **Pfeiffer** e **Wright** per la febbre tifoidea. Essi, infatti, pensarono non di attenuare, ma di inattivare i germi uccidendoli al calore. Il vaccino antitifico ebbe molta importanza nel corso della prima guerra mondiale: nelle grandi guerre dell'Ottocento, infatti, i morti per malattie infettive erano stati senza dubbio molto più numerosi di quelli uccisi dalle armi. L'uso sistematico del vaccino di Wright nell'esercito americano, a partire dal 1912, fu seguito da una diminuzione della morbilità del 90%.

I vaccini contro la difterite e il tetano sono stati i primi vaccini a subunità, frutto di un percorso parallelo. L'agente della difterite era stato scoperto da **Klebs** e da **Loeffler**, mentre quello del tetano fu riconosciuto da **Kitasato**. Queste scoperte furono entrambe seguite dalla comprensione del meccanismo di patogenicità dei due batteri, le cui gravi conseguenze erano da attribuirsi alla produzione di tossine. Inoculando agli animali da esperimento brodi di coltura di *Clostridium tetani* o di *Corynebacterium diphtheriae*, filtrati su candele di porcellana e quindi privi di cellule batteriche, si provocava l'insorgenza di una sintomatologia simile a quella che compariva nell'uomo colpito dalla malattia. Le due tossine furono utilizzate per produrre antisieri da usare nella terapia del tetano e della difterite e più tardi si utilizzarono delle miscele di tossina-antitossina per l'immunizzazione attiva, il che comportò anche alcuni gravi incidenti. Infine, le due tossine furono sottoposte a processi di inattivazione con formalina, che ne eliminava il potere patogenetico, preservandone l'antigenicità.

A **Waldemar Mordechai Haffkine** è attribuito il merito di aver intuito la necessità di un metodo corretto di valutazione epidemiologica degli effetti protettivi dei vaccini.

Alcuni anni dopo **Elie Metchnikoff** mise a punto un vaccino anticolerico e ottenne il permesso di studiarlo, sul campo, in India: in due anni, nel 1893-94, vaccinò oltre 40.000 persone, reclutate in diversi studi non controllati, ma giunse finalmente alla conclusione che i vaccini dovessero essere valutati in maniera controllata, seguendo popolazioni randomizzate ed esposte a uno stesso rischio di contagio.

Il metodo epidemiologico di studio dei vaccini fu ulteriormente sviluppato da McLeod, che condusse uno studio rigorosamente controllato utilizzando, nell'esercito americano nel corso della seconda guerra mondiale, antigeni di membrana di pneumococco per vaccinare i soldati, dimostrandone l'efficacia protettiva. **Jonas Salk**, figlio di immigrati ebrei russi, nel 1947 intraprese all'Università di Pittsburgh con l'aiuto della fondazione nazionale per la paralisi infantile i suoi studi sul vaccino per la poliomielite.

In quegli anni l'arrivo della stagione estiva gettava nell'ansia e nel terrore le famiglie americane: migliaia di bambini erano colpiti da forme mortali o invalidanti di poliomielite. Nel 1952 Salk sperimentò un preparato di 3 ceppi di virus uccisi con la formaldeide; cominciò a inoculare il vaccino prima in soggetti già colpiti dalla paralisi infantile, poi passò alla prova su altri malati, su se stesso e sui suoi familiari e, finalmente, sulla popolazione "normale". I risultati sull'esito positivo della campagna di vaccinazione vennero comunicati il 12 aprile 1955 e Jonas Salk e **Albert Sabin**, che nel frattempo aveva messo a punto un vaccino costituito da virus polio vivo, attenuato da successivi passaggi su rene di scimmia, furono salutati come benefattori dell'umanità. In Italia il vaccino fu introdotto nel 1957.

La storia più recente dei vaccini è invece caratterizzata da un lato dallo stretto connubio con lo studio delle complesse dinamiche immunitarie e dall'altro dallo sviluppo di metodiche complesse nell'ambito della microbiologia e dell'ingegneria genetica in grado di identificare e ottenere antigeni selettivi o relative subunità in grado di coniugare immunogenicità, elevato livello di purezza e sicurezza.

INCIDENTI DI PERCORSO

Nella storia delle vaccinazioni non mancarono però imprevisti: nell'ottobre del 1902, a Mulkowal, in India, 19 persone morirono di tetano dopo aver ricevuto la somministrazione di un vaccino contro la peste, preparato nei laboratori

di Bombay, diretti da Haffkine, che fu sospeso dall'incarico per essere poi "riabilitato" da Ronald Ross, premio Nobel per la scoperta del ciclo malarico.

A Lubecca negli anni 30, 250 bambini ricevettero per errore un BCG non attenuato; nel corso della seconda guerra mondiale, 28.600 casi di epatite B, in 62 casi seguiti da decesso, si verificarono in soldati delle truppe americane vaccinati contro la febbre gialla, che assieme al vaccino avevano ricevuto siero immune.

Ancora più recentemente e forse tragicamente, il vaccino di Salk fu responsabile, nell'aprile del 1955, di numerosi casi di poliomielite fra bambini appena vaccinati e di altri casi verificatisi fra i loro familiari. Il periodo medio di incubazione della malattia dopo la vaccinazione era stato di 8 giorni nei bambini e di 24 giorni fra i familiari. Furono immediatamente condotte indagini e risultò che una partita di vaccino, proveniente da una stessa industria farmaceutica, la Cutter, era stata insufficientemente inattivata dalla formalina. Il fatto viene ricordato come il "Cutter incident".

Tuttavia, nonostante l'efficacia della prevenzione si traduca in una drastica riduzione se non nella scomparsa di un evento patologico, può essere molto più agevole strumentalizzare episodi di questo genere e casi di reazioni più o meno gravi che non quantificare i benefici in termini di vite salvate e complicanze risparmiate sia negli individui vaccinati sia in quelli che, pur senza essere stati immunizzati, hanno tratto vantaggio dalla protezione di massa.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Barouk M.A. Il favoloso innesto. Laterza, Bari, 1996.
- Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. 3ª edizione, Masson, Milano, 2012.

LO SCENARIO EPIDEMIOLOGICO DELLE PRINCIPALI INFEZIONI PREVENIBILI

Anche se le schede dedicate ai singoli vaccini che seguiranno riportano dati epidemiologici, il presente capitolo delinea il profilo generale di alcune infezioni prevenibili sulla base del report 2013 dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Prima di un commento di questi dati (relativi al 2011) può essere utile però richiamare l'attenzione su due fatti recenti.

Il primo risale alle ultime settimane del 2013: secondo le segnalazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in Siria sono stati registrati 14 casi di poliomielite, che hanno interessato prevalentemente bambini di età inferiore a due anni, non-immunizzati o sotto-immunizzati. Il virus selvaggio responsabile di questa piccola epidemia era geneticamente vicino a un ceppo isolato in campioni ambientali in Egitto nel dicembre 2012, che a sua volta era stato collegato con ceppi WPV circolanti in Pakistan.

A partire da febbraio 2013, ceppi simili sono stati anche isolati da campioni ambientali in Israele, Cisgiordania e Striscia di Gaza. Questo dato fa riflettere sulla drammaticità di un'infezione che probabilmente la maggior parte dei pediatri attuali ha studiato sui libri ma, proprio grazie all'efficacia della vaccinazione, non saprebbe riconoscere. Eppure in Siria non veniva registrato un caso autoctono di polio dal 1995 e l'ultimo caso importato è stato segnalato nel 1999. La vaccinazione contro la poliomielite è obbligatoria dal 1964 e tra il 2002 e il 2010 nei bambini di età inferiore ad un anno la copertura con tre dosi di vaccino antipolio orale (OPV) è stata superiore al 95%. Tuttavia, a causa della guerra civile in atto nel Paese del Vicino Oriente, la copertura vaccinale per tutte le malattie prevenibili mediante vaccino, tra cui la polio, si è successivamente ridotta, e si stima che nel 2012 la copertura con OPV3 nella coorte di 12-23 mesi sia stata pari al 52%. Questo deve indurre a riflettere sull'importanza di mantenere elevata la copertura contro un'infezione che si ritiene erroneamente scomparsa e perciò non più meritevole di attenzione.

Il secondo spunto di riflessione riguarda il morbillo: un'altra malattia del tutto sottovalutata che però nei soli 5 mesi del 2014 ha fatto registrare oltre 1.000 casi, la maggior parte dei quali nella fascia 15-39 anni d'età e rilevati in Piemonte e Liguria, con un picco di incidenza di 11/100.000 abitanti (v. più avanti). La recente istituzione della Commissione Nazionale di verifica dell'eliminazione del

morbillo e della rosolia rappresenta senza dubbio un'iniziativa di notevole rilevanza nazionale per richiamare l'attenzione sull'impatto di queste due infezioni. Le evidenze, infatti, sottolineano quanto sia importante continuare a promuovere la copertura vaccinale, che risulta l'unica strategia efficace in grado di bloccare la circolazione del virus, ridurre l'impatto sulla collettività e favorire il raggiungimento dell'obiettivo più volte mancato e rinviato che è l'eradicazione della malattia.

DIFTERITE, TETANO E POLIOMIELITE

L'Italia è la nazione con più casi (4 su 10) di tetano in Europa, dove si sono registrati complessivamente 148 eventi. I più colpiti sono stati in ogni caso gli ultrasessantacinquenni, probabilmente per una minore protezione vaccinale. I casi di difterite sono stati 20 nel 2011, soprattutto in Lettonia, Germania e Francia. Nessun caso si è verificato in Italia. La circolazione in Europa dell'agente responsabile è stata interrotta grazie all'elevata copertura vaccinale, ma va ricordato che la difterite rimane una malattia importante ai confini europei, in Russia e nelle nazioni dell'ex Unione Sovietica, come anche in Asia, Africa e Sud America.

Analoga considerazione vale per la poliomielite: nessun caso in Europa, nel 2011, anche se Grecia, Bosnia, Romania e Ucraina sono state classificate ad altro rischio di diffusione in caso di importazione, per i bassi livelli di immunità o per sistemi di sorveglianza poco efficienti.

PERTOSSE

Sono stati registrati quasi 20 mila casi, un quarto dei quali nei Paesi Bassi, nazione con più segnalazioni, seguita dalla Norvegia; dal 2007 nei due Paesi si trova la metà dei casi europei. L'Italia si è collocata in decima posizione con 348 casi (Fig. 1). Più colpita è risultata la fascia d'età 0-14 anni.

ROSOLIA

I casi di rosolia sono stati 8.400, quasi tutti in Polonia e Romania. L'Italia, con i suoi 104 casi, si è collocata al terzo posto (va comunque segnalato che nel nostro Paese un terzo delle donne è a rischio). La malattia ha colpito soprattutto bambini e giovani tra 0 e 24 anni.

Nei primi 4 mesi del 2014 sono stati segnalati 5 casi di rosolia in bambini al di sotto dei 5 anni di età: un caso di 3 anni segnalato dalla Calabria, un caso di 8 mesi di età segnalato dal Veneto, un caso di 2 anni segnalato dall'Emilia-

Paese	Copertura nazionale	Casi totali	Incidenza (casi/100.000)
Austria	S	310	3,69
Belgio	N	233	-
Bulgaria	S	46	0,62
Cipro	S	2	0,24
Danimarca	S	443	7,97
Estonia	S	478	35,67
Finlandia	S	555	10,33
Francia	N	73	-
Germania	-	-	-
Grecia	S	3	0,03
Irlanda	S	229	5,01
Italia	S	348	0,57
Lettonia	S	10	0,48
Lituania	S	30	0,98
Lussemburgo	S	4	0,78
Malta	S	26	6,25
Olanda	S	5.450	32,72
Polonia	S	1.669	4,33
Portogallo	S	32	0,31
Regno Unito	S	1.256	2,03
Repubblica Ceca	S	324	3,09
Romania	S	86	0,40
Slovacchia	S	936	17,36
Slovenia	S	284	13,85
Spagna	S	2.325	5,04
Svezia	S	177	1,88
Ungheria	S	9	0,09
Totale Europa	-	15.338	4,37
Islanda	S	0	0,00
Lichtenstein	-	-	-
Norvegia	S	4.405	89,53
Totale	-	19.743	5,57

Figura 1: Incidenza di pertosse nei Paesi europei. S: sì, cioè pratica di vaccinazione; N: no; (ECDC, 2013, voce citata).

Romagna, un caso di 1 anno segnalato dalla Toscana e un caso di 3 mesi segnalato dalla Calabria. La figura 2 mostra l'andamento epidemiologico da gennaio 2013 ad aprile 2014.

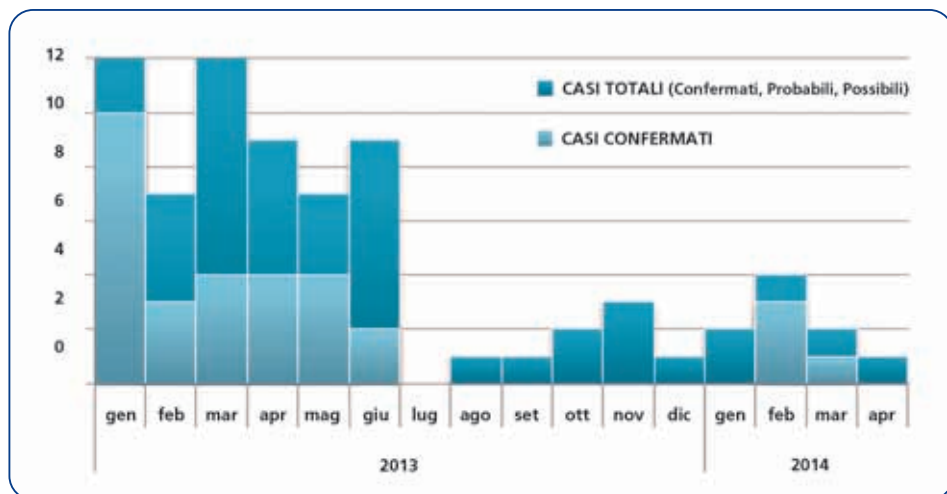


Figura 2: Casi di rosolia nel 2013 e nei primi 4 mesi del 2014 (dati parziali); morbillo & rosolia news, voce citata.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE DI TIPO B

Tutti gli Stati dell'Unione Europea hanno inserito il vaccino contro l'emofilo nel calendario vaccinale, permettendo la continua diminuzione dei casi. Dei 2.146 ammalati del 2011, 47 sono italiani.

I valori più alti sono stati registrati nel Regno Unito (746), Francia (492) e Svezia (203) e più colpiti sono stati i bambini sotto i 5 anni e gli anziani sopra i 65.

MORBILLO

Oltre 32 mila sono stati i casi in Europa nel 2011 a carico soprattutto della fascia 0-14 anni. Al primo posto la Francia, con quasi la metà dei casi, seguita dall'Italia con oltre 5 mila casi, terza la Romania (oltre 4 mila).

In tutti questi Paesi i casi sono aumentati rispetto al 2010: triplicati in Francia, quasi raddoppiati in Italia, e 22 volte superiori in Romania. Anche la Spagna non se la passa bene, con il numero di malati decuplicato. In generale, oltre otto casi di morbillo su dieci risultavano non vaccinati; 8 i decessi, 23 i casi complicati

con encefalite acuta. Dei 12 mila casi segnalati tra novembre 2012 e ottobre 2013 uno su quattro è risultato a carico dell'Italia (circa 3.400). Il 96% non era stato vaccinato o aveva ricevuto solo una dose di vaccino.

Da aprile 2013 a marzo 2014 trenta Paesi dell'UE/AEE hanno segnalato 9.579 casi di morbillo, di cui il 54,3% confermati in laboratorio. Il 90% circa dei casi è stato segnalato da cinque Paesi tra cui l'Italia, la Germania, i Paesi Bassi, la Romania e il Regno Unito. Lo stato vaccinale era noto per il 93,5% dei casi; di questi l'89% era non vaccinato. Sono stati riportati 3 decessi e 5 casi di encefalite acuta.

Per numerosi focolai epidemici è stato identificato un collegamento epidemiologico e virologico con la vasta epidemia avvenuta nelle Filippine. Dall'inizio del 2013 sono stati segnalati 3.292 casi di morbillo (possibili, probabili e confermati) di cui 2.245 nel 2013 e 1.047 nel 2014 (Fig. 3).

Regione	Classificazione					Totale*	Incidenza (casi/100.000)
	non ancora classificati	esclusi	possibili	probabili	confermati		
Piemonte	1	6	134	219	130	483	11,0
Valle d'Aosta			1			1	0,8
Lombardia	1	13	12	7	54	73	0,7
P.A. di Bolzano	1			2	1	3	0,6
P.A. di Trento			2	1	1	4	0,8
Veneto		3		1	17	18	0,4
Friuli-Venezia Giulia	2	1			1	1	0,1
Liguria	1	4	58	50	66	174	11,1
Emilia-Romagna		1	6	1	84	91	2,1
Toscana		1	2		16	18	0,5
Umbria				1		1	0,1
Marche	1				11	11	0,7
Lazio	1		18	2	36	56	1,0
Abruzzo			1	1	13	15	1,1
Molise			1			1	0,3
Campania			1		1	2	0,0
Puglia		1	8	4	33	45	1,1
Basilicata						-	-
Calabria				1	11	12	0,6
Sicilia					3	3	0,1
Sardegna	1		11	9	15	35	2,1
TOTALE	9	30	255	299	493	1.047	1,8

* Il totale dei casi è dato dalla somma dei casi possibili, probabili e confermati.
n.d. = dato non disponibile

Figura 3: Casi di morbillo in Italia (distribuzione regionale) da inizio 2014; morbillo & rosolia news, voce citata.

PAROTITE

Nel report ECDC 2013 sono stati riportati oltre 12 mila casi, soprattutto negli adolescenti tra 15-24 anni (Fig. 4).

L'Italia si è collocata al quinto posto, con 758 casi, dopo Repubblica Ceca, Regno Unito, Polonia e Spagna. Anche per la parotite, in almeno quattro casi su dieci si trattava di soggetti non vaccinati.

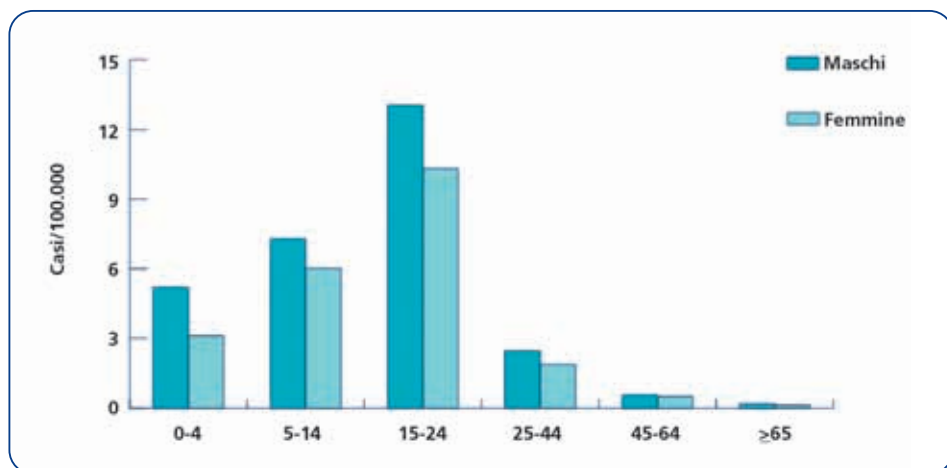


Figura 4: Incidenza di casi di parotite riportati nel 2011 in Europa per fascia d'età (ECDC, 2013, voce citata).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Annual epidemiological report - Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data, European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.
- Bella A, Filia A, Del Manso M, Declich S, Nicoletti L, Magurano F, Rota MC. Morbillo & Rosolia News, maggio 2014.

- DIFTERITE
- EMOFILO
- EPATITE A
- EPATITE B
- INFLUENZA
- MENINGOCOCCO
- MORBILLO
- PAPPILLOMAVIRUS
- PAROTITE
- PERTOSSE
- PNEUMOCOCCO
- POLIOMIELITE
- ROSOLIA
- ROTAVIRUS
- TETANO
- VAIOLO
- VARICELLA

PRONTUARIO DEI VACCINI

In questa sezione vengono riportate in ordine alfabetico le schede dei vaccini disponibili in Italia per la prevenzione delle infezioni.

Le schede sono strutturate in modo da agevolare una consultazione rapida ed efficace.

Alla panoramica epidemiologica sulla patologia inerente fanno seguito le informazioni essenziali sulla formulazione del o dei vaccini, sulle relative modalità di impiego nonché su eventuali rischi e controindicazioni.

DIFTERITE

La difterite è una malattia acuta causata dal *Corynebacterium diphtheriae* (gram-positivo, asporigeno) che produce una tossina molto potente che causa in loco necrosi tissutale (faringe, laringe) e, passando in circolo, lesioni degenerativo-necrotiche in vari tessuti (miocardio, SNC, rene); l'uomo è il solo serbatoio conosciuto per il battere.

Il periodo di incubazione (1-4 giorni) ed il periodo prodromico (12-24 ore) sono tra i più brevi di tutte le malattie batteriche. Il quadro esordisce tipicamente con l'angina difterica, ovvero con intenso essudato bianco-grigiastro disposto a formare pseudo-membrane che si staccano con difficoltà e che si estendono oltre i confini tonsillari invadendo pilastri, ugola e parete posteriore del faringe; è sempre presente febbre, modesto dolore alla gola, adenopatia importante che causa un quadro di "collo taurino" (tanto da costringere il paziente a tenere il collo all'indietro) e alito fetido, putrefattivo. La membrana che si forma è difficilmente scollabile poiché adesa ai piani sottostanti, e i tentativi di rimozione portano a sanguinamenti.

L'esordio con laringite difterica è più raro (mentre è frequente l'estensione dal faringe); prevalgono così disfonia, tosse abbaiante (croup) e dispnea inspiratoria. Ultima possibilità è la localizzazione al naso nel lattante che può simulare un banale raffreddore, ma in seguito le secrezioni diventano muco-purulente e le mucose si ulcerano.

Le manifestazioni sistemiche colpiscono nel 50% dei casi il cuore con miocardite dopo 10-14 giorni (febbre, ipotensione, aritmie, scompenso cardiaco) ed il sistema nervoso periferico con paralisi precoci (che colpiscono il IX nervo cranico con paralisi del palato molle) o paralisi tardive (dopo 2-3 settimane con paralisi di tipo flaccido tipicamente dei nervi oculomotori); fortunatamente le paralisi hanno durata breve (circa 10 giorni) poi regrediscono.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

In passato la malattia era diffusa in tutto il mondo. L'incidenza della malattia a livello mondiale è in progressiva riduzione a partire dal 1980, in relazione all'incrementarsi delle coperture vaccinali. Nel 2011 sono stati segnalati all'OMS circa 5.000 casi contro i 97.164 verificatisi nel 1980.

Negli Stati Uniti, prima dell'inizio della vaccinazione, vi erano circa 100.000-200.000 casi di difterite e 13.000-15.000 morti all'anno. Con l'introduzione del

vaccino, a fine degli anni 40, i casi sono rapidamente diminuiti. Dal 1980 al 2004, sono stati riportati in totale 57 casi (2-3 casi all'anno).

La difterite è tuttora presente in molte parti del mondo, in particolare in Brasile, Nigeria, Indonesia ed India. Una vasta epidemia di difterite è avvenuta nei Paesi dell'ex Unione Sovietica negli anni 90, con 157.000 casi riportati e 5.000 morti. In Italia, dove il vaccino è disponibile dal 1929 ed è obbligatorio dal 1939, la copertura vaccinale supera il 90% e l'ultimo caso di difterite segnalato risale al 1994.

IL VACCINO

Non esiste in commercio un vaccino esclusivamente antidifterico ma esistono in commercio vaccini combinati che contengono anatossina difterica e tetanica purificate ed adsorbite su idrossido di alluminio (gel di alluminio), ovvero la tossina difterica processata in modo da essere innocua ma contemporaneamente immunogena.

Tra gli eccipienti possono essere presenti sodio etilmercurio-tiosalicilato e idrossido di alluminio.

L'anatossina difterica si trova nei seguenti vaccini:

- dT (bivalente difterite-tetano per adolescenti ed adulti): Diftavax adulti (Sanofi Pasteur MSD, siringa preimpita 0,5 mL), Dif-tet-all adulti (Novartis vaccines, siringa preimpita 0,5 mL) e Ditanrix adulti (GlaxoSmithKline, siringa preimpita 0,5 mL), con dose ridotta di anatossina difterica.
- DTPa (trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare): Infanrix DTPa (GlaxoSmithKline, siringa preimpita 0,5 mL).
- dTpa (trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare per adolescenti ed adulti): Boostrix (GlaxoSmithKline, siringa preimpita 0,5 mL), che contiene dosi ridotte di anatossina difterica e di antigeni della pertosse.
- DTPa/IPV (tetravalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato): Polioinfanrix (GlaxoSmithKline, siringa preimpita 0,5 mL), Tetravac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preimpita 0,5 mL).
- DTPa/IPV/Hib (pentavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b): Pentavac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preimpita + f liofilizzato).
- DTPa/IPV/Hib/HB (esavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b, epatite B): Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline, flaconcino + siringa preimpita da 0,5 mL).

CHI E QUANDO VACCINARE

L'obiettivo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) era quello di ridurre l'incidenza della malattia a meno di un caso ogni milione di persone nel mondo entro il 2010.

In Italia l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antidifterica avviene a tutti i bambini nel primo anno di vita, con un ciclo di tre vaccinazioni di esavalente al 3° mese (dal 61° giorno di vita), 5° mese e 11°-13° mese di vita.

Una dose di richiamo per difterite-tetano-pertosse-polio inattivato (DTPa/IPV) è prevista a 5-6 anni di età ed una seconda dose ai 14-15 anni (range 11-18) di difterite-tetano-pertosse (dTap) che prevede l'uso di una bassa dose; successivamente è utile un richiamo ogni dieci anni per difterite-tetano (dT).

E' controindicata la somministrazione di dosi successive di vaccino combinato se in seguito alla prima compaiono grave reazione anafilattica, encefalopatia entro 7 giorni dalla somministrazione, pianto inconsolabile per più di 3 ore dalla vaccinazione e febbre >40,5°C associata a DTPa.

Nei bambini con disturbi neurologici di base può essere difficile la decisione se somministrare il vaccino antipertosse, in particolare se si è di fronte ad una encefalopatia progressiva o nei bambini con storia di convulsioni (consigliabile attendere fino a quando non si è esclusa una malattia progressiva).

L'EFFICACIA

Gli anticorpi contro l'anatossina difterica si sviluppano nel 95% dei vaccinati per una singola dose e questa percentuale sale al 99% dei vaccinati dopo la terza dose. La copertura anticorpale dura almeno dieci anni.

L'efficacia del vaccino esavalente contro la difterite è del 95%.

I POSSIBILI RISCHI

La maggior parte dei bambini, dopo la vaccinazione, presenta solo reazioni lievi. L'evento più frequente è la febbre che si può avere in circa un terzo dei bambini. Reazioni locali si verificano nel 20% dei casi e comprendono dolore, rossore e gonfiore nel punto dove è stata eseguita l'iniezione. Questi effetti si verificano in genere entro 48 ore dalla vaccinazione e durano fino a un paio di giorni.

In rari casi (1 ogni 10.000) si possono avere convulsioni febbrili e ancora più raramente (<1 ogni milione di vaccinati) reazioni di tipo anafilattico con edema della glottide, ipotensione, shock.

L'ipotesi che la morte in culla (SIDS) sia causata dal vaccino DTP (difterite-tetano-pertosse cellulare) è stata avanzata dalla dott.ssa Schneiber, la maggiore esponente del movimento antivaccinazioni in Australia.

Il suo interesse per i vaccini inizia dal 1985, quando, nel testare uno strumento per monitorare la respirazione dei lattanti ideato e sviluppato dal marito, osservò dei periodi da lei definiti "stressing breathing" in bambini che erano stati vaccinati qualche giorno prima con il vaccino DTP ed indicò quindi la vaccinazione con DTP come la causa della morte in culla. Poiché il picco di incidenza della morte in culla è tra i 2 e i 4 mesi di età, questa è anche l'età in cui si iniziano a praticare le vaccinazioni per l'infanzia.

La relazione temporale di questi due eventi può portare a sospettare l'esistenza di una relazione causa-effetto tra di essi, ma tutti gli studi effettuati hanno permesso di escludere una concatenazione tra questo vaccino e la morte in culla.

EMOFILO

L'*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) è responsabile di un gran numero di malattie e decessi in tutto il mondo, soprattutto nei bambini <5 anni di età. È un cocco-bacillo gram-negativo molto diffuso in natura: si stima che almeno l'80% degli adulti e dei bambini lo ospita nella mucosa delle prime vie aeree. Gli uomini sono i soli ospiti naturali.

Si trasmette da soggetto infetto a suscettibile per via aerea. Lo stato di portatore sano nel bambino può durare da giorni a mesi. Il periodo di contagiosità dura fintanto che il microrganismo è presente nelle secrezioni orofaringee. L'infettività cessa entro 48 ore dall'inizio di un adeguato trattamento antibiotico. Il periodo di incubazione varia da 2 a 4 giorni; fattori predisponenti alla malattia sono l'anemia falciforme, l'asplenia, l'infezione da HIV, alcune immunodeficienze e tumori maligni.

Può determinare **infezioni asintomatiche** nella maggioranza delle infezioni delle vie aeree superiori; **infezioni sintomatiche delle vie aeree superiori e inferiori** (otite media, sinusite, bronchite); **malattie invasive** potenzialmente mortali con diffusione ematogena dell'infezione e localizzazione d'organo come meningiti, sepsi, epiglottidi, polmoniti, artriti acute, pericarditi, empiemi, osteomieliti, celluliti.

Per i conviventi e i contatti con il malato è prevista chemioantibiotico profilassi con rifampicina, tranne che nei bambini <6° anno di età regolarmente vaccinati.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

L'Hib era la più frequente causa di meningite batterica dell'infanzia in epoca pre-vaccinale. In Italia, grazie all'introduzione nel 1995 del vaccino coniugato, ed il suo successivo inserimento nel 1999 nell'esavalente, il numero di casi di malattia è drasticamente diminuito, in particolare nei bambini <5 anni di età. Le coperture vaccinali nei bambini inferiori ai 2 anni sono rapidamente passate dal 20% nel 1998, al 96% nel 2011. Il vaccino viene utilizzato in oltre 100 Paesi e l'OMS ne raccomanda l'impiego in tutti i programmi routinari di immunizzazione. A partire dal 2005 è stato dato l'avvio al processo di introduzione del vaccino anche nei Paesi a basso reddito, nei quali il carico di malattia è più alto. I bambini colpiti da malattia invasiva da Hib prima dei 24 mesi di età, essendo a rischio di sviluppare un secondo episodio di malattia, dovrebbero essere vaccina-

ti, dopo un mese dalla malattia, secondo il calendario previsto per l'età; quelli che si ammalano dopo i 24 mesi non devono più essere vaccinati, dato che a questa età le recidive sono rare. La maggior parte dei Paesi Europei dal 1986 ha adottato la vaccinazione contro l'Hib nei propri calendari vaccinali; si stima che nel 2011 la copertura vaccinale con tre dosi di vaccino coniugato sia stata del 76%.

IL VACCINO

Il primo vaccino contro l'Hib, polisaccaridico "nudo", è stato autorizzato nel 1985 ma, nonostante la semplicità di produzione e la maggiore attivazione del complemento, è incapace di attivare le cellule della memoria immunologica nei bambini <18-24 mesi di età, cioè quelli a maggior rischio di forme invasive.

La coniugazione chimica del polisaccaride con una proteina di trasporto converte il polisaccaride da immunogeno cellula T-indipendente a cellula T-dipendente; in tal modo è possibile elicitarne la sintesi di immunoglobuline protettive, di classe IgG e stimolare la memoria immunitaria nei lattanti e nei bambini piccoli. È l'inizio dell'era dei vaccini moderni cosiddetti "coniugati".

L'FDA ha autorizzato questa versione migliorata nel 1987. Il vaccino attualmente in uso Hib protegge i neonati di appena sei settimane.

I vaccini contro le infezioni invasive da Hib, disponibili in Italia dal 1995, sono stati inclusi nel calendario delle vaccinazioni per l'età evolutiva nel 1999:

- ACT-Hib 0,5 mL polvere e solvente soluzione iniettabile (1 flacone + 1 siringa preriempita solvente 0,5 mL). Vaccino *Haemophilus influenzae b* coniugato al tossoide tetanico (Sanofi Pasteur MSD).
- Hiberix polvere e solvente soluzione iniettabile im (1 flacone + 1 siringa preriempita 0,5 mL solvente). Vaccino *Haemophilus influenzae b* coniugato al tossoide tetanico (GlaxoSmithKline).
- Infanrix Hexa im (1 flacone con tappo Flip off. + 1 siringa + 2 aghi separati). Vaccino difterico, tetanico e pertossico adsorbito + vaccino *Haemophilus influenzae b* coniugato (al tossoide tetanico) + vaccino poliomielitico inattivato + vaccino epatitico B (GlaxoSmithKline).
- Pentavac (1 flaconcino liof. monodose + 1 siringa preriempita monodose 0,5 mL con 2 aghi separati). Vaccino difterico acellulare + vaccino tetanico acellulare + vaccino pertossico acellulare + vaccino *Haemophilus influenzae b* coniugato (al tossoide tetanico) + vaccino poliomielitico inattivato (Sanofi Pasteur MSD).

CHI E QUANDO VACCINARE

Il ciclo vaccinale di base prevede, per i nuovi nati, la somministrazione di tre dosi nel primo anno di vita (3°, 5° e 12° mese), non sono previsti altri richiami. Nei bambini di età >12 mesi è sufficiente una sola dose di vaccino. E' inoltre consigliata ai soggetti di qualsiasi età con presenza di patologie o condizioni predisponenti. Per l'immunizzazione di pazienti sottoposti a trapianto di midollo, si raccomandano 2 dosi dopo 6-12 mesi dal trapianto.

Sono disponibili sia vaccini monovalenti contro il solo Hib, che vaccini combinati con altri antigeni. Per il ciclo vaccinale di base nei nuovi nati vengono utilizzati attualmente soprattutto vaccini esavalenti (DTP, IPV, epatite B, Hib).

L'EFFICACIA

L'uso su vasta scala dei vaccini "combinati" in particolare l'esavalente, ha permesso di migliorare la compliance e in tal modo elevare nettamente il livello dei soggetti vaccinati, riducendo drasticamente i casi di malattia invasiva da emofilo nella popolazione e in particolare i bambini <5 anni di età. Il vaccino è in grado di prevenire la malattia invasiva e ridurre lo stato di portatore nasofaringeo, con un'efficacia del 95-100%. I sistemi di sorveglianza nazionali hanno mostrato una riduzione dell'incidenza delle forme invasive da Hib in tutti i Paesi che hanno introdotto il vaccino coniugato nei programmi di vaccinazione dell'infanzia. L'efficacia varia dal 57% (Inghilterra e Galles) al 99% (Germania).

I POSSIBILI RISCHI

Il vaccino è controindicato nei bambini con età <6 settimane (per eventuale tolleranza immunologica alle dosi successive) e in soggetti con reazione anafilattica a dosi precedenti del vaccino o a suoi componenti.

L'effetto collaterale più frequente è la febbre (1/3 dei casi), reazioni locali come rossore, dolore e gonfiore (5-20% dei casi), in genere entro le 48 ore dalla vaccinazione, e possono perdurare per 2 giorni. Le controindicazioni temporanee sono rappresentate da:

- malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre
- reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa).

Una storia clinica di precedente infezione da Hib non costituisce una controindicazione alla vaccinazione.

EPATITE A

L'epatite A è una forma di epatite acuta virale causata dal virus dell'epatite A (HAV, *Hepatovirus*, genere *Enterovirus*, famiglia *Picornaviridae*), molto contagioso.

Nei bambini la malattia è solitamente asintomatica.

Quando sintomatica, dopo un periodo di incubazione di 15-50 giorni (mediamente 30), compaiono bruscamente ittero, febbre, inappetenza, nausea e vomito, astenia, artralgia e cefalea.

In genere ha un decorso autolimitante e benigno, ma si possono avere forme gravi con decorso protratto e anche rare forme fulminanti rapidamente fatali.

Il virus si trasmette per via oro-fecale, generalmente mediante l'ingestione di acqua o cibi contaminati (ad esempio verdure a foglia larga non lavate, frutta non sbucciata, frutti di mare, cubetti di ghiaccio e quindi anche cocktail e bevande zuccherate che vengono raffreddate con ghiaccio).

Il virus è eliminato con le feci sia prima che dopo la comparsa dei sintomi. I bambini hanno una più lunga capacità di diffondere il virus che può arrivare anche a 10 settimane dalla comparsa dei sintomi rendendoli sorgente importante di infezione.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

L'epatite A è ancora molto frequente nei Paesi a basso livello igienico sanitario (Europa dell'est, Asia, Africa, America centrale e del sud) e si stimano circa 1,4 milioni di casi all'anno.

Nei Paesi non industrializzati sono presenti focolai epidemici mentre nei Paesi industrializzati la maggior parte dei casi di epatite A si manifesta in forma sporadica (anche se si possono registrare piccoli focolai epidemici).

L'Italia attualmente è un'area a endemicità medio-bassa: si è passati da un'incidenza di 10 casi ogni 100.000 abitanti del 1989 all'attuale 1 caso su 100.000 abitanti.

IL VACCINO

Oltre all'osservanza delle comuni norme igieniche il miglior modo per proteggersi dalla malattia è la vaccinazione.

Il vaccino è costituito da virus inattivati con formolo e viene somministrato per via intramuscolare. I vaccini anti-epatite A contengono idrossido di alluminio ed alcuni 2-fenossietanolo.

Sono presenti in commercio: Epaxal (Berna), Havrix bambini e adulti (Glaxo-SmithKline) e Vagta (Sanofi Pasteur).

Esistono in commercio anche vaccini combinati contro l'epatite A e l'epatite B che vengono utilizzati nei soggetti che sono suscettibili ad entrambi i virus: Twinrix pediatrico e adulti (GlaxoSmithKline) e HBvaxPRO (Aventis Pasteur).

CHI E QUANDO VACCINARE

In Italia la vaccinazione anti-epatite A non rientra nel calendario vaccinale, ad eccezione della Puglia che ha inserito dal 1999 il vaccino nel suo calendario (due dosi somministrate la prima in contemporanea con il vaccino MPRV a 13 mesi e la seconda dose dopo 11 mesi).

Nelle altre regioni la vaccinazione è raccomandata solo nei bambini che si recano in Paesi in cui la malattia è endemica (compresi i figli di immigrati che si recano nei Paesi d'origine nei quali la malattia è endemica, ovvero in Medio Oriente, sud e centro America, Asia, Africa nel bacino del Mediterraneo).

Il vaccino è praticato ai bambini a partire dal 12° mese di età, in due dosi a distanza di almeno 6-12 mesi l'una dall'altra, che garantiscono una protezione duratura.

Il vaccino è inoltre consigliato ai bambini e adolescenti che vivono in luoghi in cui vi sono focolai epidemici.

Le persone con malattie intercorrenti di lieve entità possono in genere essere vaccinate con sicurezza.

Per i soggetti che presentano malattie moderate o gravi è opportuno attendere la guarigione prima di effettuare la vaccinazione.

L'EFFICACIA

La protezione dall'infezione compare 14-21 giorni dopo la prima dose di vaccino e dura per circa 12 mesi, mentre l'efficacia del vaccino è del 94-100% dopo due dosi, conferendo una protezione per oltre 10 anni.

L'efficacia a lungo termine non è stata ancora stabilita in quanto il vaccino è disponibile da pochi anni, tuttavia anticorpi titolabili persistono per almeno 8 anni negli adulti, dopo un ciclo completo.

Modelli matematici stimano che i livelli protettivi di anticorpi possono persistere da 24 a 47 anni.

I POSSIBILI RISCHI

Il vaccino antiepatite A è un vaccino molto sicuro che solo in rari casi causa problemi gravi (reazioni allergiche generalizzate), anche se possono essere osservate alcune reazioni di lieve entità quali dolore nella sede della puntura (15% dei bambini), cefalea (4% dei bambini) e inappetenza (l'8% dei bambini).

Nella sorveglianza postmarketing sono stati riportati rari eventi avversi associati al vaccino come sincope, ittero, eritema multiforme, convulsioni: non è stato, comunque, stabilito un rapporto causale certo con la vaccinazione.

EPATITE B

È una malattia infettiva, causata dal virus dell'epatite B (*Human epatitis B Virus*, HBV), della famiglia degli *Hepadnavirus*. Le due vie attraverso le quali l'HBV si diffonde sono il contatto con il sangue di un soggetto infetto (basta pensare alle vecchie denominazioni di ittero da siringa), anche attraverso strumenti infetti come in odontoiatria, o nella esecuzione di tatuaggi, o nell'inserimento di piercing e l'attività sessuale, ma in generale la maggior parte dei bambini si infetta al momento del parto o nel periodo perinatale. Quando la madre è HBeAg-positiva, il rischio di trasmissione è prossimo al 90%.

L'incubazione del virus dura all'incirca 90 giorni, ma è molto variabile (da 30 a 180 giorni).

L'infezione da HBV può dare manifestazioni diverse:

- **epatite acuta:** si presenta con malessere, febbre, ittero, nausea, vomito, ma in alcuni casi può essere asintomatica;
- **epatite fulminante:** rapidamente ingravescente, richiede nel 90% dei casi un trapianto di fegato;
- **epatite cronica:** si presenta con un quadro di insufficienza epatica progressivamente ingravescente e poca sintomatologia clinica agli esordi e per definizione è un processo che dura più di 6 mesi.

Nel neonato a volte l'infezione si presenta con epatite colestatica, per cui occorre fare una diagnosi differenziale con le malattie metaboliche e l'atresia delle vie biliari. Nel bambino più grande le infezioni da virus B sono quasi sempre asintomatiche e quando lo diventano, l'episodio è simile all'epatite A, ma più grave e frequente è l'interessamento della cute (con esantemi o orticaria) e delle articolazioni. Un aspetto particolare è l'acrodermatite di Gianotti-Crosti: si tratta di una reazione cutanea papulo-vescicolosa acrolocalizzata, simmetrica, non ricorrente, autolimitata, ad evoluzione spontanea e correlata a varie infezioni virali tra le quali il virus dell'epatite B.

La complicanza acuta principale dell'epatite B è lo sviluppo di insufficienza epatica fulminante, in particolare nel neonato.

Il rischio di sviluppare una forma cronica di epatite (durata >6 mesi) è inversamente proporzionale all'età alla quale si entra in contatto con il virus B: in età adulta si riscontra nel 90% dei casi infezione acuta senza cronicizzazione, mentre

in età neonatale oltre il 90% svilupperà forma cronica, nei bambini tra 1 e 5 anni circa il 30%. Il 25% di chi ha contratto il virus nell'infanzia morirà a causa delle sue complicanze (cirrosi, insufficienza epatica, cancro-cirrosi). Il virus dell'epatite B è responsabile di un aumento del rischio di epatocarcinoma da 10 a 300 volte.

Non è ancora possibile una terapia per l'epatite B acuta, ma fondamentale è la prevenzione con la vaccinazione, mentre nella terapia dell'epatite cronica B si utilizzano l'interferone e la lamivudina.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Nel mondo è stato stimato che un terzo della popolazione mondiale sia portatrice di anticorpi specifici del virus (e che quindi abbia contratto il virus nel corso della propria vita). Nel 2012 si stimano 240 milioni di casi di infezione cronica da epatite B e 600.000 morti ogni anno per conseguenze acute o croniche correlabili al virus dell'epatite B.

L'epatite B è endemica in Asia e in Europa orientale: in tali regioni la prevalenza di malati varia dal 5% in Russia a oltre il 10% della popolazione adulta in Cina. In zone a bassa prevalenza, come l'Europa occidentale e quindi l'Italia, la patologia è presente in particolari gruppi a rischio (tossicodipendenza e rapporti sessuali non protetti, esposizione professionale e infezione perinatale).

Prima dell'introduzione del vaccino (avvenuta nel 1991), erano segnalati in Italia 35.000 nuovi casi di epatite B all'anno. Grazie alla campagna vaccinale, in Italia l'incidenza della malattia è passata dai 12 casi ogni 100.000 abitanti del 1985 agli 0,9 casi ogni 100.000 del 2010.

IL VACCINO

L'attuale vaccino è costituito da una proteina della superficie del virus (HBsAg) sintetizzata utilizzando la tecnica del DNA ricombinante, e viene somministrato per via intramuscolare.

Sono attualmente in commercio: Engerix-B (GlaxoSmithKline, adulti e bambini), HBvaxPRO (Sanofi Pasteur) e Fendrix (GlaxoSmithKline, solo per adulti).

Per l'immunizzazione dei nuovi nati, di solito oggi viene utilizzato il vaccino esavalente che oltre a proteggere contro l'epatite B previene anche la difterite, la poliomielite, il tetano, la pertosse e le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b:

- DTPa/IPV/Hib/HB (esavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b, epatite B): Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline, flaconcino + siringa preimpilata da 0,5 mL).

Esistono in commercio anche vaccini combinati contro l'epatite A e l'epatite B che vengono utilizzati nei soggetti che sono suscettibili ad entrambi i virus:

- Twinrix pediatrico (GlaxoSmithKline, siringa preriempita da 0,5 mL, 1-15 anni) e Twinrix adulti (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 1 mL, ≥16 anni).

Nel lattante la somministrazione intramuscolo è da effettuarsi a livello della coscia mentre nel bambino più grande nel deltoide.

CHI E QUANDO VACCINARE

La Legge n° 165/91 ha sancito l'obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite B per tutti i nuovi nati nel primo anno di vita.

Il vaccino è somministrato in tre dosi al 3°, 5° e 11° mese di vita all'interno del vaccino esavalente.

Nel neonato che nasce da madre infetta dal virus dell'epatite B (HBsAg-positiva) è necessario somministrare entro 12-24 ore dalla nascita immunoglobuline specifiche e contemporaneamente (ovviamente nella coscia controlaterale) una prima dose di vaccino antiepatite B, con la seconda dose somministrata ad un mese di distanza dalla prima. Le dosi successive vengono somministrate, in genere, con il vaccino esavalente seguendo il normale calendario.

Il vaccino è altresì consigliato a tutti i soggetti a rischio (operatori sanitari e personale di assistenza degli ospedali e delle case di cura, persone conviventi con portatori cronici del virus dell'epatite B, operatori di pubblica sicurezza, soggetti che necessitano di numerose trasfusioni di sangue, soggetti in dialisi, ecc.).

L'EFFICACIA

I vaccini antiepatite B sono efficaci al 95%. La durata della protezione è molto lunga. Verosimilmente, anche se non vi è certezza (il vaccino è in uso da quasi 20 anni), la protezione dura tutta la vita.

I POSSIBILI RISCHI

Il vaccino per l'epatite B è un vaccino molto sicuro che non dà in genere problemi, anche se si possono presentare problemi lievi come febbre (30% dei bambini) e reazioni locali nella sede di iniezione (17% dei casi). Tali sintomi si verificano in genere entro 48 ore dalla vaccinazione e si protraggono in genere per non più di 1-2 giorni.

In rari casi (1-2 su 10.000 dosi) si possono avere convulsioni febbrili. Reazioni allergiche di tipo anafilattico con gonfiore della bocca, difficoltà del respiro, pressione bassa e shock, sono del tutto eccezionali (meno di 1 caso ogni milione di vaccinati). Sono stati segnalati 60 casi di alopecia verosimilmente correlata al vaccino ma, nella maggior parte dei casi, vi è stata ricrescita spontanea dei capelli.

E' stato ipotizzato che il vaccino contro l'epatite B potesse causare sclerosi multipla. Autorevoli istituzioni di ricerca, prima, e l'Organizzazione Mondiale della Sanità più recentemente (1998) hanno concluso che il vaccino contro l'epatite B non causa la sclerosi multipla.

INFLUENZA

Ad oggi si conoscono tre tipi principali di virus dell'influenza. Il tipo A si classifica in sottotipi a seconda delle strutture antigeniche di superficie: emoagglutinina e neuraminidasi (H e N); i sottotipi fino ad ora patogeni per l'uomo sono H1N1, H2N2, H3N2. I virus di tipo A possono infettare sia l'uomo che diverse specie animali (suini, equini, uccelli selvatici). Il tipo B, con serbatoio quasi esclusivamente umano. Il tipo C, molto raro.

Si contraggono per via aerea, si moltiplicano nella mucosa respiratoria e sono eliminati con l'aria espirata; il danno all'epitelio ciliato di rivestimento favorisce l'insediamento di batteri. L'esordio clinico è brusco, con febbre elevata e sintomi respiratori e generali (astenia, cefalea, mialgie). In genere perdura 3 giorni e la guarigione si completa entro una settimana. Per Influenza Like Syndrome (ILI), si intende esordio improvviso, uno dei sintomi sistemici come febbre, cefalea e mialgie, ed almeno uno dei seguenti sintomi respiratori: tosse, mal di gola, difficoltà respiratoria.

La complicanza più frequente è la polmonite sia primaria, che secondaria all'insediamento di batteri patogeni. Il virus può anche passare nel torrente circolatorio ed essere causa di pericardite, miocardite e complicanze neurologiche.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Schematicamente si distinguono l'influenza "stagionale" e quella "pandemica". L'influenza **stagionale** si manifesta ogni anno nella rispettiva stagione fredda dell'emisfero Boreale e Australe; colpisce un numero elevato di soggetti nell'arco di 6-10 settimane. L'incidenza è più alta nei bambini, che rappresenta la prima e principale fonte di contagio, mentre la mortalità è più alta negli anziani fragili. L'influenza **pandemica** è causata dalla comparsa di un "nuovo" virus, derivante dalla ricombinazione genetica tra virus umani e animali. Nel primo anno il numero degli ammalati è eccezionalmente alto. Si sono registrate pandemie nel 1918 (virus H1N1), nel 1957 (virus H2N2), nel 1968 (virus H3N2) e nel 2009 (virus H1N1[pdm09]).

L'OMS stima che ogni anno nel pianeta, i morti per influenza ammontano a 250.000-500.000. Nell'Unione Europea l'ECDC ne stima 40.000. In Italia sulla base dei dati INFLUNET, si verificherebbero da 5 a 8 milioni di casi di ILI ogni anno.

IL VACCINO

I vaccini attualmente in uso contengono tre tipi di virus, e vengono pertanto definiti trivalenti.

I virus da inserire nel vaccino vengono scelti tra quelli isolati nella stagione precedente, sulla base delle analisi effettuate sugli assistiti di un gruppo di medici, chiamati "medici sentinella".

Questi medici fanno effettuare esami di laboratorio su tutti i propri assistiti con sintomi di influenza, in modo da isolare il virus circolante da inserire nel vaccino antinfluenzale della stagione successiva.

Il vaccino non previene malattie causate da altri virus o da virus influenzali non contenuti nel vaccino stesso.

Oggi i vaccini utilizzati nei Paesi industrializzati sono di quattro tipi:

- **Vaccino split e vaccino subunità**, contiene solo quelle particelle di virus, chiamate antigeni, che stimolano la risposta immunitaria e le cellule della memoria. Solitamente si tratta di specifiche subunità che compongono l'involucro esterno del virus influenzale: l'emoagglutinina e la neuraminidasi; si ritrovano anche altri frammenti di proteine interne e della capsula.
E' destinato a soggetti di età compresa tra 6 mesi e 84 anni a rischio perché affetti da patologie croniche predisponenti a complicanze, o per età. In particolare il vaccino subunità è particolarmente indicato nei bambini. In commercio:
 - Fluarix (GlaxoSmithKline, siringa preimpita 0,5 mL).
 - Vaxigrip (Sanofi Pasteur MSD, siringa preimpita 0,5 mL) e Vaxigrip pediatrico (Sanofi Pasteur MSD, siringa preimpita 0,5 mL).
 - Agrippal S 1 (Novartis, siringa preimpita 0,5 mL, vaccino subunità).
 - Influpozzi Subunità 1 (Novartis, siringa preimpita 0,5 mL, vaccino subunità).
 - Optaflu (Novartis, siringa preimpita 0,5 mL, vaccino subunità).
- **Vaccino virosomale**, è costituito da liposomi, vescicole con un doppio strato lipidico, che incorporano gli antigeni virali mimando sia la morfologia virale che la presentazione antigenica. Per migliorare la tollerabilità sono state eliminate le proteine dell'uovo, le nucleoproteine e le proteine della matrice.
E' raccomandato nei soggetti immunodepressi in età adulta e pediatrica.

- **Vaccino adiuvato**, è costituito dalla combinazione di un vaccino influenzale a subunità con l'MF59, un'emulsione di olio (squalene) in acqua contenente due surfactanti non ionici. Lo squalene è naturalmente presente nel nostro organismo con un ruolo di stimolazione del sistema immunitario. E' raccomandato nei soggetti di età maggiore o uguale a 85 anni (grandi anziani) e immunodepressi a partire dai 65 anni d'età. In commercio si trovano:
 - Flud (Novartis, siringa preriempita 0,5 mL).
 - Influpozzi Adiuvato (Novartis, siringa preriempita 0,5 mL).
- **Vaccino intradermico**, contiene una minor quantità di antigeni e, a seguito dell'iniezione intradermica stimola varianti di cellule immunitarie diverse rispetto a quelle reclutate con il vaccino intramuscolare. Non contiene adiuvanti chimici. E' raccomandato nei soggetti di età maggiore o uguale a 85 anni (grandi anziani) e immunodepressi a partire dai 60 anni d'età. In commercio:
 - Intanza 15 mcg (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,1 mL).
 - Intanza 9 mcg (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,1 mL).

CHI E QUANDO VACCINARE

In Italia, dove il picco di massima morbosità si registra tra gennaio e febbraio, il momento giusto per vaccinare si estende da metà ottobre a fine novembre.

Poiché la maggior parte della popolazione è stata, con tutta probabilità, infettata dai virus influenzali A/H3N2, A/H1N1 e B nel corso degli ultimi anni, una sola dose di vaccino antinfluenzale è sufficiente per i soggetti di tutte le età.

Solo per i bambini al di sotto dei 9 anni di età, mai vaccinati in precedenza, si raccomandano due somministrazioni in dose adeguata per l'età (da 6 a 36 mesi 1/2 dose, 1 dose oltre i 36 mesi) da somministrare a distanza di almeno quattro settimane per assicurare una soddisfacente risposta immunitaria.

Il vaccino antinfluenzale può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, sia pediatrici che per l'età adulta, utilizzando sedi corporee e siringhe diverse. Una caratteristica dei virus influenzali è infatti quella di mutare continuamente, pertanto ci si vaccina ogni anno.

Il Piano Vaccinale nel nostro Paese raccomanda la vaccinazione stagionale influenzale per gli anziani (≥ 65 anni), per i soggetti a rischio di età tra 6 mesi e 64 anni (malattie respiratorie, cardiache, renali, epatiche e intestinali croniche,

dismetabolismi, malattie del sangue, tumori, immunodeficienze, in previsione di importanti interventi chirurgici e patologie con aumentato rischio di aspirazione delle secrezioni bronchiali), bambini in trattamento prolungato con aspirina, donne in gravidanza, residenti in strutture per lungodegenti, personale sanitario, familiari di soggetti ad alto rischio, lavoratori a contatto con animali.

L'EFFICACIA

I vaccini split derivando da virioni frammentati, quindi con un minor contenuto di componenti virali, è meno reattogeno, quindi l'immunogenicità e l'efficacia sono ridotte.

L'immunogenicità del vaccino influenzale virosomale si è dimostrata elevata in tutte le fasce d'età e la tollerabilità ne ha permesso l'impiego anche nei bambini al di sotto dei 12 anni (i liposomi sono gli unici adiuvanti di cui sia permesso l'impiego in età pediatrica).

Questo tipo di vaccino influenzale è in grado di stimolare una risposta immunitaria anche nell'anziano. Sotto il profilo della tollerabilità, i vaccini antinfluenzali virosomali risultano associati ad un'incidenza di reazioni avverse trascurabile, inferiore sia a quella associata al vaccino adiuvato con MF59, sia a quella del vaccino influenzale a virus intero.

Il vaccino adiuvato presenta una maggiore efficacia. I vantaggi sono stati più consistenti in quei soggetti con bassa risposta ai vaccini influenzali tradizionali (anziani, trapiantati, affetti da HIV). La tollerabilità del vaccino influenzale adiuvato con MF59 è buona, anche se è segnalata una discreta incidenza di reazioni locali transitorie.

Negli individui che non rispondono al vaccino intramuscolare, il vaccino intradermico può presentare una maggiore efficacia rispetto agli altri vaccini non adiuvati.

Le condizioni che influenzano l'efficacia dei vaccini influenzali sono molteplici. La principale è la corrispondenza tra gli antigeni del vaccino e i virus che sostengono l'epidemia influenzale. Inoltre i bambini fino a 8 anni sono meno rispondenti rispetto ai giovani adulti, mentre gli anziani, per il fenomeno dell'immunosenescenza, sono meno rispondenti, per cui richiedono vaccini particolari.

In condizioni di corrispondenza virale ottimale, un vaccino a subunità o split ha un'efficacia del 70-80% nei soggetti di età inferiore a 65 anni. Studi recenti hanno dimostrato che i vaccini adiuvati con MF59 e virosomali, hanno un valore di protezione negli anziani per l'ospedalizzazione causata da influenza o polmonite, superiore al 90%.

I POSSIBILI RISCHI

I vaccini altamente purificati oggi in commercio, sono molto meno reattogeni di quelli del passato. Le reazioni locali sono rappresentate da dolore, arrossamento, tumefazione, indurimento e prurito in sede d'inoculo; le reazioni sistemiche, frequenti soprattutto nei bambini di età inferiore ai 12 anni, sono per lo più reazioni febbrili.

I vaccini contro l'influenza sono controindicati nei lattanti al di sotto dei 6 mesi, per l'elevata incidenza di reazioni febbrili; sono anche controindicati nei soggetti con malattie febbrili acute, finché la malattia non sia superata. I soggetti con allergia alle proteine dell'uovo possono essere vaccinati perché la quantità di proteine dell'uovo contenute nel vaccino è inferiore a 1 µg/mL, secondo le disposizioni dell'EMA. La quantità di proteine dell'uovo necessaria per indurre una crisi anafilattica deve essere superiore a 1,2 µg/mL.

MENINGOCOCCO

L'agente responsabile delle malattie invasive meningococciche è un batterio denominato *Neisseria meningitidis*, detto anche meningococco. Sono attualmente noti 13 sierogruppi di meningococco, ma solo cinque (A, B, C, Y, W135) sono rilevanti dal punto di vista clinico e capaci di provocare malattia ed epidemie. La trasmissione avviene attraverso goccioline nasali e faringee di persone infette o portatori. Il periodo di incubazione è in media di 3-4 giorni. La fascia di età in assoluto più colpita è quella al di sotto di 5 anni di età, ma anche quella degli adolescenti ed i giovani fino ai 25 anni di età. Nel caso dei viaggiatori internazionali la suscettibilità riguarda anche l'età adulta.

La meningite è la presentazione più comune di malattia invasiva da meningococco e si manifesta con comparsa improvvisa di febbre, cefalea, rigor, vomito, fotofobia e stato mentale alterato. La sepsi meningococcica avviene senza meningite nel 5-20% delle infezioni invasive da meningococco. Questa condizione è caratterizzata da insorgenza improvvisa di febbre e rash purpureo, spesso associata a ipotensione, shock, insufficienza multi-organo.

Presentazioni meno comuni di malattia meningococcica includono polmonite (dal 5 al 15% dei casi), artrite (2%) ed otite media (1%).

Nonostante l'antibioticoterapia e le cure intensive, l'infezione meningococcica spesso progredisce così rapidamente che provoca la morte nel 10-15% dei casi. Di coloro che sopravvivono, dal 10 al 20% può avere complicanze quali amputazioni di arti o segmenti di arti, esiti cerebrali (paralisi, convulsioni o ictus), sordità, disturbi della sfera psico-affettiva e ritardo mentale.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la maggior parte dei casi nel mondo si verificano nella cosiddetta "African meningitis belt", area che comprende i Paesi dell'Africa subsahariana, dal Senegal all'Etiopia. In questa zona vivono 300 milioni di persone e la malattia è endemica con un'incidenza che arriva fino a 1.000/100.000; responsabile di circa l'85% di tutti i casi in quest'area è il meningococco A.

I sierogruppi B e C sono responsabili della maggior parte dei casi in Europa e nelle Americhe, sebbene anche i casi da attribuire ai gruppi Y e W135 siano in aumento. I sierogruppi A e C prevalgono in tutta l'Asia e l'Africa, il sierogruppo W135 è noto per le meningiti verificatesi tra i pellegrini di ritorno dalla Mecca e per le epidemie in Africa. In Italia i dati dal 1995 al 2010 mostrano un picco nel

2004 e, negli ultimi anni, una diminuzione dell'incidenza (0,24 ogni 100.000 nel 2010). Per quanto riguarda i sierogruppi, il gruppo B è risultato prevalente dal 1994 al 2003. Il sierogruppo C, dopo un rapido aumento tra il 2000 e il 2005 (nel 2004 e 2005 è risultato prevalente rispetto al sierogruppo B), ha visto una significativa e costante riduzione dei casi a partire dal 2006, verosimilmente per l'incremento dell'offerta vaccinale, con un incremento percentuale del sierogruppo B, che ora è prevalente in molti Paesi europei, in particolare nei primi 2 anni di vita con un picco tra i 6 e gli 8 mesi.

IL VACCINO

Esistono quattro tipi di vaccino per il meningococco: vaccino polisaccaridico antimeningococco A, C, W135 e Y; vaccino coniugato antimeningococco C; vaccino coniugato antimeningococco A, C, W135 e Y; vaccino antimeningococco B.

I **vaccini polisaccaridici** si utilizzano soprattutto negli adolescenti e negli adulti, in quanto non sono in grado di stimolare un'adeguata produzione anticorpale in bambini di età inferiore ai due anni. Vanno somministrati sottocute. In commercio si trovano: Menomune bivalente A, C (Sanofi Pasteur), Menomune tetravalente A, C, W135, Y (Sanofi Pasteur) e Mencevax ACWY (tetravalente A, C, W135, Y di GlaxoSmithKline). Sono indicati soprattutto nelle persone che si recano in Paesi endemici per il meningococco.

I **vaccini coniugati** sono efficaci nei lattanti e nei bambini, conferiscono una memoria immunologica ed una protezione maggiore e di più lunga durata e contribuiscono a determinare un'immunità collettiva (o di gregge). In commercio si trovano: Meningitec (Wyeth, vaccino coniugato con CRM197 contro il sierogruppo C), Menjugate (Novartis vaccines, vaccino coniugato con CRM197 contro il sierogruppo C), Nimenrix (GlaxoSmithKline, vaccino coniugato con tossoide tetanico contro i sierogruppi A, C, W135, Y), NeisVac-C (Baxter, vaccino coniugato con tossoide tetanico contro il sierogruppo C) e Menveo (Novartis vaccines, vaccino coniugato con CRM197 contro i sierogruppi A, C, W135, Y), che si somministrano per via intramuscolare.

Lo sviluppo di un **vaccino contro il sierogruppo B** ha rappresentato per molto tempo una sfida per i vaccinologi in quanto i metodi tradizionali di sviluppo dei vaccini si sono rivelati fallimentari per il sierogruppo B. Grazie alla tecnica della "reverse vaccinology", basata sullo studio del DNA del batterio e sulla conseguente selezione di proteine antigeniche è stato reso possibile lo sviluppo di un vaccino universale contro il meningococco B, costituito da quattro componenti esposti sulla superficie del batterio, scelti per proteggere contro la maggior parte dei ceppi circolanti di meningococco B.

Il vaccino può essere utilizzato in lattanti di età pari o superiore a 2 mesi, e la somministrazione avviene per via intramuscolare. Prodotto da Novartis vaccines il vaccino è commercializzato come Bexsero.

CHI E QUANDO VACCINARE

In Italia il Piano Nazionale Vaccini prevede l'effettuazione della vaccinazione antimeningococco C in tutti i bambini di età compresa tra 13 e 15 mesi, in concomitanza con il vaccino antimorbillo-parotite-rosolia (MPR). E' possibile anticipare la vaccinazione nei soggetti a rischio fra 2 e 3 mesi con tre dosi a 3, 5 e 11 mesi oppure fra 4 e 11 mesi con due dosi, ad intervalli di almeno un mese. E' inoltre indicata la vaccinazione per adolescenti non precedentemente immunizzati.

Il vaccino tetravalente coniugato deve essere somministrato a chi si reca in Paesi ove sono presenti i sierogruppi di meningococco contenuti nel vaccino ed è fortemente raccomandato in soggetti a rischio, in quanto affetti da alcune patologie: talassemia, drepanocitosi, asplenia, splenectomia, immunodepressione, immunodeficienze congenite o acquisite, malattie croniche gravi.

Il vaccino antimeningococco B può essere utilizzato in lattanti di età pari o superiore a 2 mesi, e la somministrazione, che avviene per via intramuscolare, può essere effettuata in concomitanza con le altre vaccinazioni ma utilizzando un

Tabella 1
PROPOSTA DEL BOARD Siti SULL'INSERIMENTO
DEL VACCINO ANTIMENINGOCOCCO B NEL CALENDARIO
DELLE VACCINAZIONI DELL'INFANZIA

3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	14° mese- 23° mese
Esavalente + PCV13 <i>Ad inizio 3° mese (61° giorno di vita)</i>		Esavalente + PCV13 <i>Dopo 15 giorni dalla seconda dose di Men B ad inizio 5° mese (121° giorno di vita)</i>		Esavalente + PCV13		
					MPR o MPRV	
Men B <i>Dopo 15 giorni da Esavalente + PCV (76° giorno di vita)</i>	Men B <i>Dopo 1 mese dalla prima dose Men B (106° giorno di vita)</i>		Men B <i>Dopo 1 mese dalla seconda dose Men B ad inizio 6° mese (151° giorno di vita)</i>		Men B*	
						Men C

* In eventuale co-somministrazione con altri vaccini del 2° anno di vita, in funzione dei calendari regionali.

diverso sito di iniezione (3 dosi nel primo anno di vita con 1 richiamo nel secondo anno). Recentemente la SItI ha formulato una proposta di inserimento del vaccino antimeningococco B nel calendario delle vaccinazioni dell'infanzia (Tab. 1).

L'EFFICACIA

In generale, l'immunogenicità dei vaccini meningococcici viene valutata in termini di attività battericida sierica (SBA), che è specifica per i sierogruppi A e C, mentre non c'è consenso per la valutazione degli altri due sierogruppi.

Il vaccino polisaccaridico tetravalente ha un'efficacia a breve termine dell'85% dopo i 2 anni di età e del 90% in soggetti di età superiore ai 6 anni. La risposta verso i sierogruppi di meningococco compare a 3 mesi di vita per quello A, 24 mesi per gli altri tre. Se somministrato ripetutamente causa una ridotta immunogenicità (tolleranza) e la copertura nel bambino con meno di 3 anni dura circa 1-3 anni (efficacia 10% a 3 anni), mentre nell'adulto la diminuzione progressiva dei titoli anticorpali è più lenta, con anticorpi misurabili a 10 anni dalla vaccinazione. E' scarsamente efficace nei pazienti con asplenia.

Il vaccino coniugato per il meningococco C ha un'efficacia del 90-98% da 3 a 18 anni (una sola dose), dell'83-85% da 12 a 24 mesi (due dosi) e solo del 66% nel primo anno di vita (scheda 2°-3°-4° mese). L'efficacia del vaccino per il meningococco B è ancora da valutare vista l'introduzione in commercio da pochi mesi, ma un titolo anticorpale protettivo del 94-99% si osserva per tutte e quattro le proteine che compongono il vaccino se vengono effettuate le tre dosi nel primo anno di vita, seguite da una dose di richiamo nel secondo anno.

I POSSIBILI RISCHI

I vaccini antimeningococco hanno un buon profilo di sicurezza.

Spesso nei soggetti che ricevono il vaccino antimeningococcico si verificano effetti collaterali lievi quali arrossamento o dolore nel punto in cui è stata effettuata l'iniezione, malessere, nausea, cefalea, dolori muscolari, edema nel punto di iniezione; questi problemi di solito durano non più di uno o due giorni e sono più comuni in seguito all'utilizzo del vaccino tetravalente.

Nel 2% dei casi si può avere un lieve rialzo febbrile, mentre gravi reazioni allergiche sono estremamente rare o eccezionali (anafilassi in meno di 1 caso ogni 100.000 dosi). Una maggiore reattogenicità è stata osservata dopo la somministrazione del vaccino Men B, rappresentata in particolare da febbre entro le successive 24-48 ore, lieve-moderata (40-50% dei casi), talora elevata (15%) e dolore locale (15%), più frequenti dopo le prime 2 dosi e quando co-somministrato con i vaccini di routine.

MORBILLO

Il morbillo è un'infezione virale acuta causata da un virus a RNA, appartenente alla famiglia dei *Paramyxoviridae*, genere *Morbillovirus*; è molto contagioso: circa il 90% dei contatti familiari suscettibili acquisisce la malattia. Questa è caratterizzata da 4 stadi: il periodo di incubazione della durata di 10-12 giorni, il periodo prodromico della durata di 2-4 giorni in cui si osservano gli enantemi della bocca e della mucosa faringea, febbre, rinocongiuntivite, tosse, il periodo esantematico, 2-5 giorni dopo il precedente, con il caratteristico esantema maculo papulare confluyente che si estende in direzione cranio caudale, il periodo di convalescenza che corrisponde alla scomparsa dei sintomi.

In genere ha un decorso autolimitante e benigno ma il morbillo è pur sempre responsabile di un numero compreso tra le 30 e le 100 morti ogni 100.000 persone colpite. Le complicanze si verificano più frequentemente sotto i 5 anni e sopra i 20: otite media, broncopolmonite, encefalite acuta (1 caso su 1.000), PESS (panencefalite sclerosante subacuta), cheratocongiuntivite, porpora trombocitopenica (1 caso su 3.000).

La "fase anergica" di un morbillo inoltre, può portare alla riacutizzazione di una vecchia tubercolosi e alla negativizzazione transitoria della prova alla tubercolina.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Il morbillo è presente in ogni parte del mondo; è una malattia che colpisce solo l'uomo, non esistono riserve animali, non esiste uno stato di portatore asintomatico. L'OMS ha stimato che nel 2001 vi siano stati 30-40 milioni di casi e 750.000 morti. Colpisce essenzialmente i bambini, per cui la maggior parte degli adulti ha un'efficace immunità. Basta una copertura superiore al 90-95% per molti anni, per vedere scomparire il morbillo.

Compare ad ondate epidemiche ogni 3-4 anni, quando il 20-30% dei bambini risulta suscettibile, e continua finché il numero dei soggetti suscettibili non sia ridotto numericamente. Nelle popolazioni che fanno largo uso del vaccino questa periodicità non si verifica più (USA, Finlandia...).

Nel 2002 è scoppiata nel sud Italia una forte epidemia che ha colpito soprattutto la Campania, Calabria, Puglia e Abruzzo. La Campania è risultata la regio-

ne più colpita con un'incidenza annuale di 3.750 casi/100.000, più di 600 soggetti ospedalizzati, 16 casi di encefalite e 4 morti. Sulla spinta di questa forte epidemia, il Ministero della Salute, insieme all'Istituto Superiore di Sanità, ha elaborato un Piano Nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Piccole locali epidemie si sono verificate specie in Piemonte con un migliaio di casi, nel 2007-2008 (vedi anche pag. 7).

La letalità per morbillo in Italia è andata progressivamente riducendosi in Italia negli ultimi anni. Fra le cause di morte più frequenti nel mondo fra i bambini sotto i 5 anni, il morbillo occupava nel 2000 il quinto posto.

IL VACCINO

Costituito da un virus vivo attenuato attraverso numerosi passaggi in cellule embrionali di pollo, vista l'incapacità del virus inattivato a conferire immunità efficiente e duratura. Non esiste in commercio in Italia il vaccino monocomponente per il morbillo; in tutto il mondo occidentale viene comunemente impiegato insieme a quello contro la parotite e la rosolia.

Il vaccino può contenere albumina umana, gelatina o neomicina; è liofilizzato, da ricostituire con 0,5 mL di solvente e deve essere usato entro 8 ore; va somministrato per via sottocutanea. Pur determinando un'infezione asintomatica, non viene trasmesso ad altri.

Sono presenti in commercio: il vaccino venduto da GlaxoSmithKline Biologicals come Priorix, e da Sanofi Pasteur come M-M-RvaxPro.

Esistono in commercio anche vaccini combinati contro il morbillo, la rosolia, la parotite e la varicella: Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline Biologicals).

CHI E QUANDO VACCINARE

Nel 2001, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha messo a punto un piano strategico per assicurare a livello mondiale la riduzione della mortalità da morbillo e compiere progressi significativi verso l'interruzione della sua trasmissione nelle aree in cui è prevista l'eliminazione della malattia, come l'Europa.

L'età minima consigliata per la prima dose è al 13°-15° mese; la risposta di Ab IgG è di poco più bassa rispetto all'infezione naturale, e come in questa si riduce nel tempo; dopo 3-4 settimane si ritrovano anche IgM e IgA che però scompaiono precocemente.

La seconda dose è raccomandata al 5°-6° anno. Dato che il 5% dei soggetti vaccinati con una dose non produce risposta anticorpale, la seconda dose riduce il pool dei suscettibili e innalza il livello anticorpale protettivo, se già presente.

In situazioni particolari (pre-trapianto d'organo) può essere eseguita una dose già dal 6° mese di vita, considerandola dose soprannumeraria rispetto alle altre due.

L'EFFICACIA

Gli anticorpi contro il morbillo si sviluppano in circa il 95% dei bambini vaccinati a 12 mesi di età e nel 98% dei bambini vaccinati a 15 mesi di età. La protezione conferita da una singola dose è duratura nella maggior parte delle persone. Tuttavia, una piccola percentuale (5% o meno) di persone immunizzate può perdere la protezione dopo diversi anni. Più del 99% delle persone che ricevono 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane, con la prima dose somministrata a partire dal loro primo compleanno, sviluppano l'immunità contro il morbillo.

Con coperture vaccinali $\geq 90-95\%$ si assiste alla scomparsa del morbillo nella popolazione; il vaccino protegge anche dalla PESS.

I POSSIBILI RISCHI

Il vaccino causa di rado reazioni precoci locali (tumefazione, dolenzia, indurimento); più frequenti reazioni generali tra il 7° e il 12° giorno (febbre anche alta per 2 giorni, esantema, tumefazione dei linfonodi regionali). Rare le reazioni gravi di ipersensibilità spesso dovute alla neomicina contenuta. Reazioni gravi anafilattiche sono eccezionali (1:1.000.000 di casi) dovute per lo più alla gelatina contenuta.

Come per ogni altra causa infettiva febbrile, anche la vaccinazione contro il morbillo può essere seguita da convulsioni. L'esistenza di correlazione tra il vaccino e autismo è stata negata da oltre un centinaio di ricerche.

La vaccinazione può essere seguita da porpora trombocitopenica con un'incidenza di 1:30.000 vaccinati, mentre l'incidenza nella malattia naturale sale a 1:3.000 casi, ma ambedue i casi non sono una controindicazione alla rivaccinazione.

E' controindicato: in donne in stato di gravidanza e il concepimento per un mese dopo il vaccino; in soggetti con grave reazione anafilattica alla prima dose; per un certo numero di mesi dopo la somministrazione di Ig ev; nei pazienti immunocompromessi, mentre è raccomandata nei soggetti con infezione da HIV.

PAPILLOMAVIRUS

Il papilloma virus umano (HPV) è un virus appartenente al gruppo dei *papillomavirus*. Le infezioni da HPV sono estremamente diffuse nella popolazione e la via di trasmissione è il contatto diretto, generalmente sessuale, con una persona infetta.

Nella maggior parte dei casi l'infezione è asintomatica e il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di determinare un effetto patogeno.

Sono stati identificati più di 100 tipi di HPV, la maggior parte dei quali causa lesioni come le verruche comuni, che spesso si trovano a livello delle mani e dei piedi. Circa 40 tipi di HPV infettano invece le mucose, in particolar modo quelle genitali.

Per questo motivo i sierotipi di HPV che infettano le mucose vengono divisi in due tipi:

- **a basso rischio (non-oncogeni):** causano lesioni genitali benigne a basso rischio di trasformazione maligna (sierotipi 6 e 11, che da soli sono responsabili di circa il 90% delle verruche veneree);
- **ad alto rischio (oncogeni):** causano lesioni genitali ad alto rischio di trasformazione maligna; i più comuni sono il sierotipo 16 e il 18, che insieme sono responsabili di circa il 70% dei tumori della cervice uterina.

Il tumore associato ad HPV più comune è il carcinoma del collo dell'utero ma, a seguito di infezione con tipi di HPV oncogeni, possono verificarsi anche altre forme di neoplasia maligna a livello genitale, nell'area ano-rettale e nell'oro-faringe.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Senza dubbio il carcinoma del collo dell'utero è la lesione più temibile tra quelle associate all'infezione da HPV, per gravità e frequenza. Esso è infatti il secondo tumore più frequente nel sesso femminile, con circa 500.000 nuovi casi all'anno e 250.000 decessi nel mondo. In Italia si verificano ogni anno circa 3.500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1.500 decessi.

Si stima che almeno il 75% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della propria vita con un virus HPV di qualunque tipo, e che oltre il 50% si infetti con un tipo ad alto rischio oncogeno. La maggioranza delle donne con

infezione da HPV fortunatamente non si ammalerà di tumore, tuttavia l'infezione è una causa necessaria per lo sviluppo dello stesso.

I tipi di HPV 16 e 18 sono responsabili del 70% di essi; inoltre HPV è responsabile del 40% dei carcinomi del pene, del 40% dei carcinomi della vulva, del 40% dei carcinomi della vagina, del 90% dei carcinomi dell'ano, del 3% dei carcinomi della bocca e del 12% dei carcinomi dell'oro-faringe.

I tipi HPV 6 e 11 sono responsabili di circa il 100% dei casi di condilomi anogenitali e di papillomatosi respiratoria giovanile ricorrente.

IL VACCINO

I vaccini antiHPV, somministrati prima dell'esposizione al virus, prevenendo le lesioni genitali precancerose (del collo dell'utero, della vulva e della vagina), di fatto riducono notevolmente la possibilità di sviluppo di neoplasia maligna. Inoltre, il vaccino quadrivalente previene anche le lesioni condilomatose in entrambe i sessi.

Alla fine del 2010, 18 Paesi dell'Unione Europea hanno introdotto la vaccinazione HPV nel calendario vaccinale.

Il vaccino antiHPV è composto dalle cosiddette proteine L1, cioè particelle simil-virali associate a sostanze adiuvanti, purificate e prodotte con la tecnica del DNA ricombinante, quindi non utilizzando il genoma (DNA) del virus; pertanto non vi è alcuna possibilità che il vaccino provochi l'infezione da HPV.

Dopo la somministrazione del vaccino, il sistema immunitario del soggetto inizia a produrre anticorpi a livello mucosale contro queste proteine e quindi nel caso di un eventuale attacco da papillomavirus, l'organismo riconosce immediatamente i patogeni, impedendo al virus di arrecare danno.

Il vaccino è preventivo e per poter essere efficace deve essere effettuato prima dell'esposizione al virus, preferibilmente prima dell'inizio dell'attività sessuale, anche se studi molto recenti hanno dimostrato che può essere efficace per bloccare l'evoluzione dell'infezione, anche a contagio avvenuto, dimostrando quindi un effetto "terapeutico". In Italia sono disponibili due diversi vaccini contro l'infezione da HPV: uno che contiene i sierotipi 16 e 18 (Cervarix, GlaxoSmithKline, fl 0,5 mL) e viene somministrato solo alle femmine, e uno contenente i sierotipi 16, 18, 6 e 11 (Gardasil, Sanofi Pasteur, fl 0,5 mL), che può essere somministrato a maschi e femmine.

CHI E QUANDO VACCINARE

La strategia nazionale è stata delineata dal documento della Conferenza Stato Regioni del 18 dicembre 2007 con l'indicazione a vaccinare attivamente e gratuitamente i soggetti di sesso femminile dal compimento degli 11 anni fino

al compimento dei 12 anni; la vaccinazione è offerta dalle strutture del SSN deputate all'erogazione delle vaccinazioni.

Per il vaccino bivalente (Cervarix) la schedula di vaccinazione dipende dall'età del soggetto. A 9-14 anni: due dosi al tempo o e dopo 6 mesi; dai 15 anni ed oltre: tre dosi a 0, 1 e 6 mesi. Se, a qualsiasi età la seconda dose di vaccino è somministrata prima del 5° mese dopo la prima dose, la terza dose deve sempre essere somministrata. Per il vaccino tetravalente (Gardasil) la schedula di vaccinazione è di due dosi somministrate a 0 e 6 mesi. Il ciclo deve essere completato con lo stesso vaccino e non va utilizzato sotto i 9 anni. La protezione immunologica del vaccino supera, secondo studi recenti, i 9 anni e pertanto non è evidente attualmente alcuna necessità di una dose di richiamo.

Nei maschi il vaccino è stato dimostrato essere efficace nella prevenzione del 90% dei condilomi genitali dovuti ai tipi di HPV contenuti nel vaccino; negli Stati Uniti il vaccino tetravalente è raccomandato anche nei maschi nel corso del 12° anno (a partire dai 9 anni) e fino a 21 anni. Nel mondo, oltre a USA, anche Australia e Canada raccomandano una vaccinazione universale ad entrambi sessi al dodicesimo anno di vita.

L'EFFICACIA

L'immunogenicità a breve e medio termine (5 anni), dei tipi contenuti nei due vaccini registrati in Italia, è superiore al 95%; l'efficacia stimata nelle popolazioni di donne che non avevano ancora avuto contatto con i virus contenuti nel vaccino è superiore al 95% per i tipi 16 e 18 nel prevenire lesioni intraepiteliali cervicali (CIN). E' attualmente osservabile l'impatto del vaccino quadrivalente sui condilomi in Paesi come Australia, Nuova Zelanda, USA: l'immunizzazione delle ragazze e delle donne ha evidenziato in pochi anni una riduzione consistente dell'incidenza nelle donne (70-90%) accompagnata da un effetto di *herd immunity* anche nella popolazione maschile non vaccinata.

I POSSIBILI RISCHI

Entrambi i vaccini hanno evidenziato una frequenza di eventi avversi locali e sistemici simile nel gruppo vaccinato e nel gruppo di controllo; anche la frequenza di eventi avversi gravi conferma questo dato. Per quanto riguarda le reazioni locali al vaccino (dolore, arrossamento, gonfiore e prurito) queste sono molto comuni (fino all'80% dei casi) ma in genere lievi/moderate e comunque transitorie, risolvendosi pertanto spontaneamente nell'arco di pochi giorni.

Altri eventi avversi conseguenti alla vaccinazione sono febbre, orticaria e solo per il bivalente cefalea.

PAROTITE

La parotite è un'infezione virale acuta generalizzata, che colpisce principalmente bambini in età scolare e adolescenti. È un virus a RNA, del genere *Paramyxovirus*, nella famiglia delle *Paramyxoviridae*.

Si diffonde attraverso le goccioline di saliva infetta o per contatto diretto con materiale contaminato da saliva infetta. Il virus si può ritrovare nella saliva per 1-6 giorni prima della comparsa dei primi sintomi e per tutta la durata della malattia. Dopo un periodo di incubazione molto lungo (da 16 a 18 giorni), iniziano i sintomi prodromici del tutto aspecifici, che precedono di 12/36 ore l'inizio della tumefazione parotidea. Il 30-40% delle infezioni sono subcliniche.

La sintomatologia generale e locale regredisce nel giro di una settimana e la malattia guarisce spontaneamente di solito senza complicanze, specialmente nei bambini.

La malattia si può complicare con:

- **meningite**, che si osserva nel 15% dei pazienti e si risolve senza sequela e dopo 3-10 giorni;
- **orchite** (infiammazione dei testicoli), che è la complicanza più frequente nei maschi in età post-puberale colpendo fino al 50% dei maschi in questa età con esito in atrofia testicolare, anche se la sterilità è un evento raro, in circa la metà dei casi;
- **pancreatite**, complicanza rara (2-5%) che determina la comparsa di iperglicemia transitoria e reversibile;
- **perdita dell'udito**, avviene in 1 caso ogni 20.000 e rappresenta la principale causa di sordità neurosensoriale infantile acquisita.

Altre complicanze meno frequenti sono artralgia, artrite e nefrite. Inoltre, il contagio durante le prime 12 settimane di gravidanza è associato a un'alta percentuale di aborti spontanei (25%).

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

La malattia è diffusa in tutto il mondo e l'uomo è il solo ospite naturale. Non è mai stato descritto uno stato di portatore. Prima dell'era vaccinica, la malattia

presentava caratteristiche ondate epidemiche ogni 2-5 anni. Nonostante possa insorgere in tutti i mesi dell'anno, la punta di incidenza nel nostro Paese va da ottobre a giugno con picco da aprile a maggio. Viene trasmesso attraverso contatto diretto, attraverso le goccioline di saliva, da 7 giorni prima a 9 giorni dopo la comparsa della tumefazione parotidea. Il virus diffonde attraverso le comunità di bambini e da questi secondariamente ai familiari adulti; non si conoscono effetti dannosi sul feto.

Negli anni 90 i casi notificati hanno variato da 29.040 a 71.089 per anno, con una forte puntata epidemica nel 1995. Prima del 2002, l'effetto della vaccinazione in Italia è stato molto scarso per la presenza nel vaccino del ceppo Rubini, assolutamente inefficace, ritirato dal commercio. Da allora, grazie alla presenza del ceppo Jeryl Lynn nei vaccini in uso, il numero dei soggetti affetti da parotite è precipitato: nel 2006 solo 1.445 casi di cui la metà in soggetti <14 anni.

Nel nostro Paese la letalità per parotite è molto limitata. In Italia è stata istituita dall'Istituto Superiore di Sanità una rete di Pediatri Sentinella, che comunica, via internet, i casi osservati nella pratica quotidiana.

IL VACCINO

Costituito da un virus vivo attenuato. Il ceppo usato da più lungo tempo è il Jeryl Lynn, coltivato su cellule embrionali di pollo e attenuato con 17 passaggi. I ceppi Urabe AM9 e Rubini sono stati ritirati dal commercio per la loro scarsa efficacia.

In Italia è in commercio in combinazione con il vaccino contro il morbillo, la parotite, la rosolia (MPR) e la varicella (MPRV); può essere somministrato senza tener conto dell'eventuale superamento della malattia naturale. Il vaccinato non diffonde il virus nell'ambiente circostante.

Sono presenti in commercio: il vaccino venduto da GlaxoSmithKline Biologicals come Priorix, e da Sanofi Pasteur come M-M-RvaxPro.

Dei tre ceppi di virus che costituiscono il vaccino MPR, quello contro la parotite è dotato di minore efficacia. Dopo le campagne di vaccinazione contro la parotite, non è stato più notato un ceppo predominante, ma un gruppo eterogeneo di ceppi, a dimostrazione che la pressione immunologica induce con facilità la comparsa di mutazioni.

Esistono in commercio anche vaccini combinati contro il morbillo, la rosolia, la parotite e la varicella: Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline Biologicals).

CHI E QUANDO VACCINARE

I bambini devono ricevere 2 dosi di MPR, la prima al 13° mese e la seconda a 4-6 anni. La seconda dose è particolarmente utile perché una piccola percentuale di soggetti non si immunizza dopo la prima dose. Va applicata anche per questa vaccinazione la metodica del *catch up* da usare sia a 4-6 anni sia a 11-12 anni, per essere sicuri di raggiungere livelli di copertura tali da assicurare la limitazione e la scomparsa della malattia.

In situazioni particolari (pre-trapianto d'organo) può essere eseguita una dose, insieme a morbillo e rosolia, già dal 6° mese di vita, considerandola dose soprannumeraria rispetto alle altre due.

L'EFFICACIA

Con i vaccini combinati MPR, il ceppo Jeryl Lynn ha dato una siero conversione dal 90 al 98%. Con il passare degli anni il livello anticorpale dopo la vaccinazione rimane sistematicamente più basso di quello dato dalla malattia naturale. In situazione di epidemia, l'efficacia vaccinale con una sola dose risulta bassa, compresa tra il 61 e il 91%, per insufficienza primitiva della prima dose a produrre siero conversione. La somministrazione di 2 dosi di MPR, con una copertura di oltre il 95%, in Svezia e Finlandia ha prodotto quasi la scomparsa della malattia. Anche negli USA è stata ottenuta una riduzione dei casi superiore al 99%. Il vaccino contro la parotite, somministrato dopo l'esposizione al virus, non fornisce protezione clinica, né altera la gravità della malattia.

I POSSIBILI RISCHI

Gli effetti collaterali da attribuire al vaccino sono molto rari: febbre, lieve e fugace tumefazione della parotide 10-14 giorni dopo la vaccinazione. Solo nel 5% dei casi la febbre è superiore ai 39°C. Le reazioni anafilattiche sono eccezionali: <1 caso su 1.000.000 di vaccinati.

Il vaccinato non elimina il virus nell'ambiente. E' controindicato in corso di malattia acuta grave, in donne in stato di gravidanza e il concepimento per un mese dopo il vaccino; in soggetti con grave reazione anafilattica alla prima dose; per un certo numero di mesi dopo la somministrazione di Ig ev; nei pazienti immunocompromessi, in caso di sofferenza neurologica non stabilizzata. I pazienti che hanno presentato una porpora trombocitopenica in precedenza, non hanno un rischio aumentato di ripresentarla dopo la vaccinazione MPR. Può essere co-somministrato, in sedi e siringhe diverse, con qualsiasi altra vaccinazione.

PERTOSSE

La pertosse è una malattia causata dal battere gram-negativo *Bordetella pertussis*, che predilige l'età infantile scolare, ma può colpire anche i neonati e gli anziani.

La patologia è causata dal rilascio locale di tossine da parte del battere con blocco ciliare e inibizione della funzione fagocitaria.

Dopo un periodo di incubazione di 7-10 giorni si hanno tre fasi della durata di 2 settimane ciascuna:

- **periodo catarrale:** quadro di flogosi delle alte vie aeree ed è il periodo di massima contagiosità;
- **periodo parossistico** (2-6 settimane o più): tipico, con accessi di tosse spasmodici che inizialmente sono catarrali ma diventano presto stizzosi, secchi e a colpi ravvicinati. L'accesso è costituito da 5-10 colpi di tosse ("a mitragliatrice") in espirazione, accompagnati da protrusione della lingua, congestione del volto, sporgenza dei bulbi oculari e seguiti da una inspirazione violenta a glottide chiusa che provoca il caratteristico urlo, a cui segue l'emissione di muco denso e chiaro, filante e talvolta con vomito alimentare. Nel lattante questo urlo può sostituirsi con crisi di apnea e cianosi, lasciando il paziente prostrato ma anche con rischio di emorragie cerebrali da ipertensione endocranica dovuta ad accesso di tosse. Nelle forme lievi gli episodi avvengono 4-5 volte al giorno ma in quelle gravi anche 40-50 volte con *facies pertussioide* (volto tumido, edema palpebrale, emorragie congiuntivali). Gli attacchi sono spesso accentuati dall'esercizio fisico, dal bere, dal mangiare, dal pianto, dallo sbadiglio o dallo starnuto e dalla posizione supina;
- **periodo di risoluzione** (o convalescenza): riduzione dei parossismi e ricomparsa della tosse catarrale, che può ripresentarsi anche per un anno.

La più frequente complicazione della pertosse è la polmonite, responsabile di più del 90% dei morti nei bambini con meno di 3 anni, più spesso causata da sovrapposizione di altri batteri. Le altre complicanze sono a carico del SNC con convulsioni (da tetania per alcalosi metabolica) nel primo anno di vita e possibili emorragie legate all'ipertensione endocranica e all'anossia cerebrale. Si possono poi verificare ernie inguinali, ombelicali e prolasso rettale da sforzo.

Il contagio è per contatto diretto da un soggetto affetto nel periodo catarrale, la contagiosità è simile a quella del morbillo. Si presenta in forma epidemica ogni 3-4 anni, soprattutto in primavera, e in almeno la metà dei casi i soggetti colpiti hanno meno di 2 anni; con l'introduzione della vaccinazione però oggi si assiste ad una riduzione dei casi con aumento delle forme nell'adolescente e nell'adulto. Un bambino con la pertosse può contagiare fino al 90% dei bambini suscettibili all'infezione con cui viene a contatto.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

La malattia è tuttora molto diffusa in tutto il mondo, soprattutto nei Paesi dove non è ancora praticata la vaccinazione. Nel mondo il battere causa 20-40 milioni di casi di pertosse (nel 38% dei casi sono colpiti lattanti con meno di 6 mesi, il 71% dei casi interessa i bambini di età inferiore ai 5 anni) e circa 200.000-400.000 morti ogni anno, il 90% dei quali si verifica nei Paesi in via di sviluppo.

Prima dell'introduzione del vaccino, la pertosse era la principale causa di morte da malattia trasmissibile nei Paesi industrializzati.

Attualmente in Italia si è passati da un'incidenza di 10-60 casi ogni 100.000 prima dell'introduzione del vaccino, agli attuali 1 ogni 100.000.

IL VACCINO

Sviluppato negli anni 50, il vaccino cellulare (ottenuto da sospensioni di *Bordetella pertussis*) oggi non viene più utilizzato a causa dei numerosi dubbi riguardo agli effetti collaterali.

Attualmente i vaccini sono acellulari e costituiti sostanzialmente da proteine del batterio, in particolare dalla tossina pertossica detossificata.

Il vaccino acellulare induce una buona risposta sierologica ed è efficace nel garantire protezione contro la pertosse, con una bassa incidenza di effetti collaterali, ed in particolare una ridotta propensione ad indurre febbre.

Non esiste in commercio un vaccino esclusivamente antipertussico.

Esistono in commercio vaccini combinati che contengono frammenti acellulari della *Bordetella pertussis*:

- DTPa (trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare): Infanrix DTPa (Glaxo-SmithKline, siringa preimpilata 0,5 mL).

- dTpa (trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare per adolescenti ed adulti): Boostrix (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 0,5 mL), contiene dosi ridotte di anatoxina difterica e di antigeni della pertosse e dose normale di anatoxina tetanica.
- DTPa/IPV (tetravalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato): Polioinfranix (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 0,5 mL), Tetravac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,5 mL).
- DTPa/IPV/Hib (pentavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b): Pentavac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita + f liofilizzato).
- DTPa/IPV/Hib/HB (esavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b, epatite B): Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline, flaconcino + siringa preriempita da 0,5 mL).

CHI E QUANDO VACCINARE

L'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antipertussica avviene a tutti i bambini nel primo anno di vita con un ciclo di tre vaccinazioni di esavalente al 3° mese (dal 61° giorno di vita), 5° mese e 11°-13° mese di vita.

Una dose di richiamo per difterite-tetano-pertosse-polio inattivato (DTPa/IPV) è prevista a 5-6 anni di età ed una seconda dose ai 14-15 anni (range 11-18) di difterite-tetano-pertosse (dTpa).

Nei bambini con disturbi neurologici di base può essere difficile la decisione se somministrare il vaccino antipertosse, in particolare se si è di fronte ad una encefalopatia evolutiva o nei bambini con storia di convulsioni (consigliabile attendere fino a quando non si è esclusa una malattia evolutiva).

L'EFFICACIA

L'efficacia complessiva del vaccino nello sviluppare un'adeguata risposta nei confronti della *Bordetella pertussis* è dell'84%.

Non sono disponibili studi che valutino la durata della protezione a lungo termine, ma si sa che il superamento della malattia porta allo sviluppo di una risposta immunitaria che diminuisce nel tempo, rendendo possibile una reinfezione in età avanzata ed è immaginabile che lo stesso accada per il vaccino.

I POSSIBILI RISCHI

La maggior parte dei bambini, dopo la vaccinazione, presenta solo reazioni lievi. L'evento più frequente è la febbre che si può avere in circa un terzo dei bambini. Reazioni locali si verificano nel 20% dei casi e comprendono dolore, rossore e gonfiore nel punto dove è stata eseguita l'iniezione. Questi effetti si verificano in genere entro 48 ore dalla vaccinazione e durano fino a un paio di giorni.

E' stata segnalata in letteratura una possibile relazione tra il vaccino antiper-tussico e lo sviluppo di encefalite in seguito ad un lavoro del 1974 che descriveva alcuni casi di bambini inglesi che, secondo gli autori, avevano sofferto di gravi complicanze neurologiche in seguito al vaccino cellulare allora utilizzato. Per questo motivo, a metà degli anni 90 la maggior parte dei Paesi industrializzati ha optato per i vaccini acellulari contro la pertosse. Tuttavia, sebbene il rischio di encefalite in seguito a vaccinazione contro la pertosse sia stato considerato biologicamente plausibile, nessuno studio ha confermato l'esistenza di un'associazione causale.

Per il possibile nesso fra morte in culla (SIDS) e DTP (difterite-tetano-pertosse cellulare) vedi scheda difterite.

PNEUMOCOCCO

Lo *Streptococcus pneumoniae* o pneumococco è un batterio diplococco capsulato gram-positivo; il polisaccaride presente sulla capsula permette di identificarne più di 90 sierotipi. Lo stato di portatore è frequente nei primi anni di vita, con prevalenza compresa tra il 20 e 50% nei bambini <5 anni di età.

Il germe si trasmette da persona a persona attraverso le goccioline di Pflugge. Lo pneumococco causa circa un terzo di tutte le otiti medie acute, molte sinusiti, bronchiti e riacutizzazioni di bronchiti croniche; la polmonite pneumococcica è la manifestazione clinica più frequente, con un'incidenza tra i 15 e i 25 casi per 100.000 soggetti di tutte le età; frequente la sua associazione con l'influenza; le sue complicanze sono rappresentate dall'ascesso, atelectasia, ostruzione endobronchiale, pericardite ed empiema. Attraverso la diffusione nel torrente ematico lo pneumococco può dar luogo alle forme invasive come sepsi severe e, con localizzazione d'organo, a meningite, polmonite batteriemicca, endocardite, osteomielite, pericardite, artrite.

Le infezioni seguono quasi sempre uno stato di portatore asintomatico nasofaringeo. Si considera che il periodo di contagiosità duri finché il germe sia presente nelle vie aeree, e cessa 24 ore dopo l'inizio del trattamento antibiotico.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Le malattie da pneumococco rimangono ancora oggi una grave affezione che in tutto il mondo è responsabile di un'elevata morbilità e letalità; nel 2006 l'OMS l'ha catalogata come la prima causa di morte prevenibile con la vaccinazione pari a 1,6 milioni di cui 1 milione è rappresentato da bambini di età < ai 5 anni, la maggior parte dei quali viventi in Paesi in via di sviluppo. La letalità è massima nei soggetti con sepsi e/o meningite purulenta, tra i quali raggiunge e supera il 12%; le sequele temporanee o permanenti a carico del sistema nervoso centrale (disturbi dell'udito e deficit neurologici focali) hanno frequenze fino al 40%.

In considerazione dell'elevato impatto sia nei bambini che negli adulti e in considerazione della sempre maggiore resistenza dello pneumococco agli antibiotici, l'OMS considera la prevenzione vaccinale una priorità sia nei Paesi industrializzati che in via di sviluppo, da affiancarsi ad un adeguato sistema di sorveglianza. L'Italia ha da tempo attivato un sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive recependo le indicazioni dell'OMS.

IL VACCINO

In Italia sono in commercio due tipi di vaccini contro lo pneumococco e sono in corso ricerche per un terzo gruppo di vaccini:

- **Vaccino polisaccaridico 23-valente non coniugato (PPV 23)**, costituito dai polisaccaridi dei 23 tipi più frequentemente in causa nella patologia da pneumococco. I principali fattori negativi sono la mancanza di una completa risposta prima dei 5 anni di età, la breve durata dell'efficacia, la mancata stimolazione dei linfociti T e delle cellule della memoria; queste caratteristiche sono legate alla T-indipendenza dei polisaccaridi.
- **Vaccini polisaccaridici coniugati con una proteina di trasporto**, rappresentati dal vaccino eptavalente Prevenar, sostituito di recente con il 13-valente coniugato Prevenar, nel quale la coniugazione del polisaccaride ad una proteina *carrier* trasforma la timo-indipendenza in timo-dipendenza, con conseguente stimolazione di cellule T e B e della memoria.
- **Vaccini costituiti dalle proteine di superficie**, negli ultimi anni le ricerche si stanno indirizzando verso lo studio delle proteine dello pneumococco per allestire un vaccino altrettanto immunogeno di quelli polisaccaridici, coniugati o no; inizialmente la proteina A di superficie, uguale per tutti gli pneumococchi, sembrava l'antigene ideale per un vaccino, ma non ha dimostrato alcuna utilità. Al momento gli studi sono rivolti ad un pool di proteine che si è dimostrato immunogeno negli animali.

Da recenti metanalisi sull'efficacia del **vaccino polisaccaridico 23-valente non coniugato** nella popolazione dei Paesi più sviluppati, viene concluso che il vaccino stesso mostra un effetto protettivo non rilevante verso la polmonite pneumococcica e ha un effetto protettivo non significativo verso la sepsi e la batteriemia; inoltre non ha mostrato modificazioni nella flora oro-faringea dei vaccinati rispetto ai non vaccinati, quindi nessun effetto sulla *herd immunity* (**Position Paper** dell'**OMS**, 2008).

Le limitazioni dei vaccini polisaccaridici per i lattanti e i bambini al di sotto dei 2-5 anni, insieme alla scarsa immunogenicità per i sierotipi che danno infezioni nel bambino, all'insufficienza nello stimolare la memoria immunologica e nel modificare lo stato di portatore (*herd immunity*), hanno fortemente ridotto il loro uso nei pazienti in età pediatrica.

D'altra parte la conoscenza della drammatica riduzione delle malattie invasive da Hib con l'impiego "universale" del vaccino coniugato nei lattanti, ha dato grande impulso allo studio di un **vaccino coniugato contro lo pneumococco**. In questo caso infatti è stato usato il polisaccaride della capsula, legato in modo covalente, con una proteina di trasporto (anatoxina tetanica o difterica, o

mutante non tossica della tossina difterica, o il complesso proteico della membrana esterna del meningococco).

Per le maggiori difficoltà tecniche incontrate rispetto alla preparazione del vaccino per l'Hib, si sono potuti coniugare solo un limitato numero di polisaccaridi, scegliendo tra quelli più frequentemente in causa nelle patologie invasive da pneumococco, nella realtà in cui viene prodotto il vaccino, cioè gli Stati Uniti, scartando quelli più rari, ma che in altri Paesi possono essere prevalenti.

All'inizio è stato preparato il vaccino 7-valente (PCV 7), seguito poco dopo, solo a scopo sperimentale dal vaccino 9-valente, perché ai 7 classici tipi USA (**4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F**), ne sono stati aggiunti altri due (**1 e 5**) più comuni nei Paesi in via di sviluppo; è seguito poi l'11-valente, con l'aggiunta del **3 e 7V**, e infine il 13-valente, con l'aggiunta dei tipi **6A e 19A**.

Il PCV 7 (Prevenar) è entrato in commercio in Italia il 2 maggio 2001, coniugato con CMR₁₉₇, va iniettato per via intramuscolare, contiene 0,5 mg di fosfato di alluminio, non contiene timerosal.

L'EMA ha approvato la somministrazione del vaccino Prevenar a 3 dosi: due nel primo semestre e la terza intorno all'anno di età. Già dopo la prima dose si determina una risposta anticorpale protettiva verso la maggior parte dei sierotipi. Il polisaccaride capsulare rappresenta il principale fattore di virulenza, pertanto gli anticorpi che lo neutralizzano hanno valenza di indicatori di protezione in particolare per quanto riguarda le forme invasive.

Il vaccino stimola anche un'efficace risposta mucosale, che è responsabile della riduzione del tasso di persone (i cosiddetti "portatori sani") che, nella popolazione generale, albergano lo pneumococco nel rino-faringe e sono perciò responsabili della trasmissione del batterio; è stata dimostrata la presenza di IgA specifiche nella saliva. E' facilmente comprensibile come l'*herd immunity* sia ottenuta per l'effetto delle IgA di superficie sulla colonizzazione oro-faringea.

I vaccini sono in grado di stimolare una produzione di anticorpi protettivi sierotipo-specifica di *S. pneumoniae*; benché la scelta dei sierotipi sia stata inizialmente basata sullo scenario epidemiologico degli Stati Uniti, il vaccino offre una equivalente capacità protettiva, pari a circa l'80%, anche in Europa e in particolare in Italia. Per il fenomeno della cross-protezione, l'ampiezza della copertura del vaccino 7-valente può ampliarsi in modo quantitativamente limitato, a sierotipi non contenuti nel vaccino, ma antigenicamente correlati a quelli vaccinali. Già nel 2003 gli Stati Uniti hanno calcolato che la campagna vaccinale aveva ridotto del 94% l'incidenza delle patologie invasive da pneumococco nei bambini di età <5anni rispetto all'era prevaccinale.

In aggiunta, il vaccino ha ridotto l'incidenza della malattia invasiva (IPD) anche nella popolazione non target della campagna vaccinale, grazie all'elevata immunogenicità mucosale, con il fenomeno noto come "immunità di gregge".

L'incidenza di malattia pneumococcica imputabile ai sierotipi non vaccinali, tende però all'incremento secondo un fenomeno denominato "di sostituzione"

dovuto a diversi meccanismi, non completamente dovuti all'introduzione della vaccinazione di massa, in quanto in parte presenti anche prima dell'introduzione del PCV 7.

Dal 1998 al 2007, il tasso di IPD negli USA causate da tutti i sierotipi si è ridotto del 76% in bambini di età inferiore ai 5 anni ed il tasso di IPD causato dai sierotipi vaccinali del 99%, mentre il tasso di IPD da sierotipi non vaccinali è aumentato del 37%.

La copertura attesa dalla somministrazione del PCV 7-valente è attualmente diminuita in tutti i segmenti della popolazione grazie alla soppressione della circolazione dei tipi vaccinali esercitata dal vaccino, un panorama in cui emerge che le infezioni restanti sono da attribuire ai sierotipi non vaccinali, che si sono rivelate in aumento.

A seguito di ciò la Commissione Europea con decisione del 9/12/2009 ha autorizzato, con procedura centralizzata europea, il nuovo vaccino antipneumococcico polisaccaridico coniugato Prevenar 13 (PCV 13), recepita dal Ministero della Salute con nota del 27/5/2010.

I neonati e i bambini che hanno iniziato l'immunizzazione con PCV 7 possono completarla passando a PCV 13 in qualsiasi stadio del programma di vaccinazione. Infatti, dato che i 7 sierotipi coniugati comuni sono identici nei due vaccini, e considerato che è stato dimostrato che il profilo di immunogenicità di PCV 13 è simile per questi sierotipi, per i neonati che non hanno completato la serie con PCV 7, si può raccomandare di passare a PCV 13 in qualunque momento della schedula vaccinale (serie primaria infantile e dose di richiamo). I dati a disposizione indicano che, quando somministrata dopo una serie infantile con PCV 7, è necessaria solo una dose singola di PCV 13 per elicitarne livelli appropriati di anticorpi antipolisaccaridici nei confronti dei 6 sierotipi aggiuntivi.

CHI E QUANDO VACCINARE

Il ciclo vaccinale di base prevede, per i nuovi nati, la somministrazione di tre dosi nel primo anno di vita (3°, 5° e 12° mese). Non sono previsti altri richiami.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 (PNPV) raccomanda l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione con vaccino coniugato nella popolazione pediatrica, e si pone come priorità il raggiungimento e mantenimento nei nuovi nati di coperture vaccinali $\geq 95\%$.

Il PNPV raccomanda inoltre, la vaccinazione antipneumococcica nei soggetti di qualunque età a rischio di contrarre la malattia per presenza di patologie o condizioni predisponenti, cosiddette "a rischio" quali: cardiopatie croniche, malattie polmonari croniche, cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive, alcolismo, diabete mellito, fistole liquorali, anemia falciforme e talassemia, immunodeficienze congenite e acquisite, asplenia anatomica o funzionale, leucemie,

linfomi, mieloma multiplo, neoplasie diffuse, trapianto d'organo o di midollo, immunosoppressione iatrogena, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, HIV positivi, portatori di impianto cocleare. In merito alla strategia più idonea di immunizzazione della "popolazione a rischio", in attesa di indicazioni nazionali e sulla base delle più recenti evidenze scientifiche, il "Calendario vaccinale per la vita" raccomanda una dose di PCV 13 nei soggetti naive, seguita, eventualmente, da una dose di PPV 23, con un intervallo tra i due, non inferiore alle 8 settimane.

L'EFFICACIA

Il vaccino può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini, nella stessa seduta, purchè in siringhe e sedi diverse, in quanto le risposte immunologiche ad altri vaccini non vengono disturbate.

La maggior parte degli studi sui vaccini coniugati contro lo pneumococco hanno tutti evidenziato ottimi risultati e fanno pensare che questo possa essere diffuso anche nei Paesi in via di sviluppo in modo da offrire a tutti i bambini del mondo l'opportunità di prevenire l'ampio spettro delle malattie dovute a questo batterio. Nel frattempo continua ad essere monitorizzato il fenomeno della "sostituzione" dei sierotipi patogeni prevalenti.

A parte la coniugazione dei polisaccaridi della capsula, si seguono altre vie per l'allestimento dei vaccini; in particolare l'attenzione è rivolta verso le proteine di superficie del batterio come la pneumolisina, la neuraminidasi, l'adesina A della superficie e la proteina A della superficie dello pneumococco (PspA) che, qualora si dimostrassero efficaci, sono uguali per tutti i tipi di pneumococco.

Dal punto di vista medico, la vaccinazione antipneumococcica ha rappresentato una conquista significativa che ha prodotto una marcata riduzione dell'incidenza delle malattie invasive (IPD) tra i bambini e che ha procurato, al tempo stesso, ampi benefici per la salute di tutta la comunità, come ad es. il calo dell'incidenza della IPD anche nei neonati non immunizzati, nei bambini più grandi e negli adulti (effetto indiretto, immunità di "gregge"), una riduzione della circolazione e delle infezioni da parte di ceppi resistenti agli antibiotici e una diminuzione della otite media acuta e della polmonite non batteriemia acquisita in comunità.

I POSSIBILI RISCHI

L'ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza di tutti i vaccini pneumococcici è stato confermato nella sorveglianza post-marketing oltre che negli studi sperimentali.

POLIOMIELITE

Il virus polio è un'enterovirus della famiglia dei *Picornavirus* diffuso in tutto il mondo e l'uomo rappresenta l'unico serbatoio; il rapporto infezione/malattia è molto basso, infatti su 100 soggetti infettati solo 2 si ammalano.

Il modo più comune è la diffusione diretta o indiretta oro-fecale nel periodo estate-autunno; dopo l'infezione il virus viene eliminato con le feci per anche 4 mesi.

Il periodo di incubazione del polio virus dal contatto alla comparsa dei sintomi clinici minimi è di solito considerato di 8-12 giorni e possono seguire 4 decorsi:

- **infezione inapparente:** che si verifica nel 90-95% dei casi e che non causa malattie o sequele;
- **poliomielite abortiva:** nel 5% dei pazienti si verifica una sindrome simil-influenzale non specifica 1-2 settimane dopo l'infezione con febbre, malessere, anoressia e cefalea; la malattia è di breve durata (2-3 giorni) e la guarigione è completa;
- **poliomielite non paralitica:** nell'1% dei pazienti, oltre ai segni della poliomielite abortiva, si ha nausea e vomito, dolenzia e rigidità muscolare cervicale posteriore e degli arti.

Sono frequenti paralisi vescicale e stipsi fugaci. I 2/3 circa di questi bambini presentano un breve intervallo libero di sintomi tra la 1^a fase (malattia minore) la 2^a fase (malattia del SNC o malattia maggiore); la rigidità nucale e spinale è alla base della diagnosi di poliomielite non paralitica durante la seconda fase.

Nella poliomielite non si verificano difetti sensoriali;

- **poliomielite paralitica:** si sviluppa nello 0,1% dei casi e questa forma paralitica è legata alla distruzione dei motoneuroni delle corna anteriori del midollo o del tronco, mentre i neuroni sensitivi sono risparmiati (ovvero si avrà paralisi flaccida costantemente asimmetrica, soprattutto degli arti inferiori, con atrofia muscolare).

La paralisi compare 3-8 giorni dopo i sintomi iniziali. Si possono riconoscere tre quadri: forma paralitica spinale, forma paralitica bulbare e polio encefalite.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

A livello mondiale il programma di vaccinazione estensiva elaborato dall'OMS per l'eradicazione della poliomielite ha permesso di passare da una situazione con circa 500.000 casi di malattia paralitica ogni anno alla situazione attuale che vede l'assenza di casi nella Regione delle Americhe, nella Regione del Pacifico occidentale e nella Regione Europea.

Tra il 1939 ed il 1962, prima dell'introduzione della vaccinazione, in Italia ogni anno venivano segnalati in media 3.000 casi di poliomielite paralitica, con picchi fino a 8.300 casi (nel 1958).

Dopo l'introduzione della vaccinazione obbligatoria l'ultimo caso segnalato in Italia è nel 1982, ma la poliomielite ha continuato ad essere presente in Europa fino al 2001 (Bulgaria), con decine di casi segnalati. In Olanda, nel 1992, un'epidemia di poliomielite ha colpito una comunità di persone che per motivi religiosi rifiutano di vaccinare i propri figli; si registrarono 72 casi e 2 decessi. Non lontano dalle nostre coste, in Albania, nel 1996 sono stati segnalati 138 casi e 16 decessi.

Attualmente la poliomielite è endemica in Afghanistan, Pakistan, Nigeria e recentemente Siria, con circa 1.600 casi ogni anno.

IL VACCINO

La vaccinazione contro la poliomielite è stata introdotta in Italia alla fine degli anni 50 ed è stata inserita come vaccinazione obbligatoria nel 1966.

Poiché l'Italia è stata certificata come nazione "polio free" e al fine di ridurre al minimo i rischi di reazione avversa, più frequenti col vaccino orale (OPV), le raccomandazioni attuali sono quelle di utilizzare il vaccino inattivato tipo Salk (IPV) per tutti. I vaccini attualmente utilizzati sono composti dai 3 ceppi di virus polio inattivati da somministrare per via intramuscolare.

Esistono in commercio vaccini esclusivamente antipolio: Poliovax-in (Novartis vaccines, fiala 1 mL) e Imovax Polio (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,5 mL).

Esistono poi in commercio vaccini combinati che contengono il virus polio inattivato:

- DTPa/IPV (tetravalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato): Polioinfanrix (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 0,5 mL), Tetravac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,5 mL).

- DTPa/IPV/Hib (pentavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b): Pentavac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita + f liofilizzato).
- DTPa/IPV/Hib/HB (esavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b, epatite B): Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline, flaconcino + siringa preriempita da 0,5 mL).

CHI E QUANDO VACCINARE

L'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antipolio avviene a tutti i bambini nel primo anno di vita con un ciclo di tre vaccinazioni di esavalente al 3° mese (dal 61° giorno di vita), 5° mese e 11°-13° mese di vita. Una quarta dose di richiamo per difterite-tetano-pertosse-polio inattivato (DTPa/IPV) è prevista a 5-6 anni di età.

Il vaccino è controindicato in quei soggetti con storia di ipersensibilità immediata a polimixina B, streptomina o neomicina.

L'EFFICACIA

L'efficacia è del 90-100% dopo la seconda dose. La letteratura è concorde nell'affermare che il vaccino tipo Salk (virus ucciso) è meno efficace dell'uso del vaccino tipo Sabin (virus vivo attenuato, somministrato per via orale e che riproduce una forma frusta di malattia); essendo però l'Italia "polio free" è accettabile l'utilizzo di vaccini tipo Salk per la minor presenza di effetti collaterali e la loro maggiore maneggevolezza, in quanto combinati con altri vaccini.

I POSSIBILI RISCHI

La maggior parte dei bambini, dopo la vaccinazione, presenta solo reazioni lievi. L'evento più frequente è la febbre che si verifica nel 5-10% dei soggetti vaccinati.

Reazioni locali si verificano nel 13% dei casi e comprendono dolore, rossore e gonfiore nel punto dove è stata eseguita l'iniezione.

Questi effetti si verificano in genere entro 48 ore dalla vaccinazione e durano fino a un paio di giorni.

ROSOLIA

La rosolia è una malattia causata da un virus che si trasmette da persona a persona con le goccioline delle secrezioni naso-faringee. I sintomi comprendono febbre lieve, rigonfiamento doloroso delle linfoghiandole dietro il collo a cui segue eruzione cutanea (rossore) generalizzata e di brevissima durata (spesso inapparente). Le complicazioni possono essere: dolori articolari, trombocitopenia (1 ogni 3.000) ed encefalite (1 ogni 5.000). Si può inoltre avere artrite temporanea particolarmente negli adolescenti e negli adulti.

La rosolia nelle donne in gravidanza spesso porta alla sindrome della rosolia congenita (CRS) cioè una malattia dell'embrione o del feto, che interessa tutti gli organi: è caratterizzata da sordità, ritardo mentale, cataratta ed altre affezioni degli occhi, malattie congenite del cuore, nonché a malattie del fegato e della milza che possono provocare una riduzione del numero delle piastrine con petecchie (piccoli sanguinamenti) sotto la pelle. Le donne in gravidanza che si sono infettate nel primo trimestre, andranno incontro ad un aborto o potranno avere un bambino con rosolia congenita nell'85% dei casi. Inoltre un bambino con sindrome da rosolia congenita può eliminare virus per via urinaria per circa un anno e quindi essere fonte di infezione per altre donne non immuni.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

La rosolia è endemica in tutto il mondo e, in assenza di strategie vaccinali specifiche, si presenta con epidemie a intervalli di 7-10 anni; le età più colpite sono quelle da 5 ai 14 anni. I picchi più significativi di incidenza si verificano nei mesi primaverili (marzo-maggio). Il periodo di massima trasmissibilità va da pochi giorni prima a 7 giorni dopo la comparsa dell'esantema. In età adulta circa il 20% della popolazione è ancora suscettibile al virus della rosolia.

Dal 1999 il numero dei casi in Italia si è abbassato progressivamente. Già dagli anni 90 la rosolia si sta spostando gradualmente verso le età più avanzate come conseguenza della vaccinazione.

In Italia, un picco epidemico con 34.612 casi notificati si è avuto nel 1997 ed un altro picco di 6.224 casi nel 2002; successivamente, nel 2007, sono stati notificati 522 casi.

Per quanto riguarda la sindrome della rosolia congenita se la patologia è contratta nei primi 3-4 mesi di gravidanza si ha un aumento degli aborti e dei parti prematuri. Fra i bambini nati vivi vi è una frequenza di malformazioni nel 50%

dei casi se presa nel primo mese di gravidanza, con gravi conseguenze quali anencefalia, cecità, sordità, cardiopatie, nel 22-25% durante il secondo mese, nel 6-15% durante il terzo mese, nello 0,1% durante il quarto mese. Dal quinto mese in avanti il rischio è minimo. In assenza di vaccinazione il rischio è globalmente stimato in 430 casi su 1.000 nati vivi in periodi di epidemie e inferiore a 0,5 casi su 1.000 in periodi endemici.

IL VACCINO

Costituito da un virus vivo attenuato RA 27/3. In Italia è in commercio in combinazione con il vaccino contro il morbillo e la parotite (MPR) e la varicella (MPRV); può essere somministrato senza tener conto dell'eventuale superamento della malattia naturale. Il vaccinato non diffonde il virus nell'ambiente circostante.

Sono presenti in commercio: il vaccino venduto da GlaxoSmithKline Biologicals come Priorix, e da Sanofi Pasteur come M-M-RvaxPro.

Esistono in commercio anche vaccini combinati contro il morbillo, la rosolia, la parotite e la varicella: Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline Biologicals).

CHI E QUANDO VACCINARE

Nel 2001, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha messo a punto un piano strategico per assicurare a livello mondiale la riduzione della mortalità da morbillo e della rosolia congenita e compiere progressi significativi verso l'interruzione della sua trasmissione nelle aree in cui è prevista l'eliminazione della malattia, come l'Europa.

Viene raccomandata:

- la somministrazione sia a femmine che a maschi
- la prima dose a 13-15 mesi, la seconda a 4-6 anni di età
- la vaccinazione dei soggetti di sesso femminile in età feconda che non sono stati vaccinati o non immuni per rosolia; viene raccomandato di evitare la gravidanza nel mese successivo alla vaccinazione. Il vaccino viene somministrato per via sottocutanea.

In situazioni particolari (pre-trapianto d'organo) può essere eseguita una dose già dal 6° mese di vita, considerandola dose soprannumeraria rispetto alle altre due.

L'EFFICACIA

Quasi tutti i soggetti che non hanno risposto alla prima dose a 13-15 mesi (pochi rispetto al morbillo), rispondono alla seconda dose a 4-6 anni; è importante effettuare un *catch up* a 11-12 anni per verificare lo stato vaccinale e vaccinare quei bambini che non abbiano eseguito 2 somministrazioni.

La siero conversione nei vaccinati è quasi del 100% con livelli e durata di Ab simile alla malattia naturale; RA 27/3 induce una risposta di tipo IgM che raggiunge il picco dopo 1 mese e decresce nel mese successivo. La produzione di IgG ha una durata di 20 anni.

I bambini affetti da sindrome da rosolia congenita non rispondono al vaccino, perché divenuti tolleranti verso il virus della rosolia.

Il vaccino contro la rosolia, somministrato dopo esposizione, non interrompe la malattia, come avviene per il morbillo, ma in corso di epidemia, può essere indicato per interrompere la diffusione.

I POSSIBILI RISCHI

Gran parte delle reazioni successive al vaccino, sono probabilmente da attribuire al vaccino del morbillo con cui è combinato: febbre, tumefazione dei linfonodi regionali, mal di gola, cefalea; artralgie nelle femmine >12 anni; trombocitopenia con frequenza 10 volte inferiore alla malattia naturale.

La vaccinazione contro la rosolia è controindicata: in donne in stato di gravidanza; in soggetti con grave reazione anafilattica alla prima dose; per un certo numero di mesi dopo la somministrazione di Ig ev; in pazienti con malattie neurologiche non stabilizzate; in pazienti con immunodeficienze sia primitive che secondarie mentre è raccomandata nei soggetti con infezione da HIV.

Non costituisce controindicazione invece nei soggetti con allergia all'uovo anche con sintomi anafilattici.

Può essere co-somministrato, in sedi e siringhe diverse, con qualsiasi altra vaccinazione.

ROTAVIRUS

I rotavirus appartengono alla famiglia dei *Reoviridae* e sono un gruppo di virus a RNA in grado di causare gastroenterite, in particolare nei primi anni di vita e con una stagionalità soprattutto nel periodo invernale, tra novembre e marzo.

L'incubazione è di 12-48 ore, seguita da sintomi quali febbre, vomito e diarrea acquosa. La febbre e il vomito compaiono per primi e tendono a scomparire dal secondo giorno lasciando spazio alla diarrea, che può prolungarsi per circa una settimana.

Complessivamente, la malattia dura in media 3-8 giorni.

Il virus infatti si fissa alla membrana degli enterociti maturi, li distrugge e ne provoca l'esfoliazione nel lume intestinale con accorciamento dei villi, iperplasia delle cripte ed infiltrato infiammatorio.

La patologia è più grave tra i 3 e i 24 mesi di vita e quasi tutti i bambini tra i 4-5 anni sono positivi sierologicamente al rotavirus. In alcuni casi è presente sintomatologia respiratoria (66% dei casi: può presentarsi prima dell'esordio dell'enterite) e la complicanza principale è la disidratazione che, senza un adeguato trattamento medico di supporto, a volte conduce a morte.

Il virus si trasmette per via oro-fecale e l'eliminazione del virus in molti bambini può durare fino ad alcuni mesi dopo l'insorgenza dell'infezione.

Poiché il virus è stabilmente presente nell'ambiente, in qualche caso la diffusione può verificarsi da persona a persona tramite le mani o il contatto con superfici contaminate, specie in comunità affollate (come asili nido, scuole d'infanzia, ospedali).

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

La diarrea acuta nel suo complesso è una patologia molto importante, considerato che interessa ogni anno 3-5 miliardi di casi, causando nei Paesi in via di sviluppo 2-3 milioni di morti. Si stima che nel 2008 siano morti 453.000 bambini sotto i cinque anni in seguito ad infezione da rotavirus; l'80% circa di questi decessi si verifica nei Paesi in via di sviluppo. Il 40% delle ospedalizzazioni per diarrea fra i bambini è dovuta a rotavirus.

In Europa ed in USA ogni anno il rotavirus è responsabile di 500.000 visite mediche, 50.000 ricoveri e 20-40 decessi.

Oltre alla mortalità, un problema rilevante legato all'infezione da rotavirus è l'impatto sanitario. Negli Stati Uniti, ogni anno l'infezione è responsabile di circa 6,1 giorni di degenza media e un totale di 252.540 giorni di degenza complessiva, per un totale di 130,8 milioni di dollari, con costi che globalmente raggiungono il miliardo di dollari.

L'impatto tocca anche le famiglie: uno studio condotto nel biennio 2004-2005 in sette Paesi europei tra cui l'Italia, ha mostrato come, nel 40-90% dei casi, l'infezione costringa un genitore ad assentarsi da lavoro per accudire il bambino. Tra diarrea ambulatoriale e diarrea in ospedale il costo è di 229,2-317,2 milioni di euro; la spesa è ovviamente alta e incidono molto il costo dei pannolini, ma soprattutto il costo dei giorni di lavoro persi dalla madre (90%).

Sono stati stimati, sulla base di un modello matematico, circa 322.000 episodi domiciliari, 80.000-100.000 visite ambulatoriali e circa 10.000 ricoveri ogni anno in Italia.

IL VACCINO

Nel 2006 sono stati brevettati due nuovi vaccini antirotavirus, ambedue a base di virus vivi attenuati da somministrare per via orale: un vaccino monovalente derivato da un ceppo umano (Rotarix, GlaxoSmithKline, sospensione orale fl 1,5 mL) e un vaccino pentavalente umano-bovino riassortante (RotaTaq, Sano-fi Pasteur, soluzione orale fiala monodose 2 mL).

CHI E QUANDO VACCINARE

Negli USA e in alcuni Paesi europei la vaccinazione è inserita nel calendario del primo anno di vita, mentre in Italia attualmente non è inserita nel calendario vaccinale.

Per il vaccino Rotarix occorre somministrare 2 dosi a distanza di almeno un mese, con una prima dose a 6 settimane di vita (non oltre le 10-12 settimane), completando il ciclo preferibilmente entro la 16^a settimana di vita (massimo entro le 24 settimane).

Per il vaccino RotaTaq: 3 dosi a intervalli di 4 settimane con una prima dose tra 6 e 12 settimane di vita e l'ultima dose tra 20 e 22 settimane di vita con il completamento del ciclo entro le 24 settimane di età.

La vaccinazione è sconsigliata nei bambini con deficit immunitari gravi (immunodeficienza severa combinata, HIV/AIDS, trattamento prolungato con farmaci cortisonici ad alte dosi, trattamenti chemio o radioterapici per neoplasie).

L'EFFICACIA

Nei confronti della gastroenterite sostenuta da rotavirus, l'efficacia osservata dopo 2 dosi di Rotarix è stata pari all'85% verso tutte le forme ed al 100% verso le forme più severe e si è evidenziata una riduzione del 42% dei ricoveri ospedalieri.

Nel caso del vaccino RotaTeq l'efficacia osservata è risultata del 74% verso forme di qualsiasi gravità e del 98% verso le forme gravi, con una riduzione dei ricoveri del 58% dopo una dose.

I POSSIBILI RISCHI

Nel 1999 il RotaShield, un vaccino altamente efficace contro il rotavirus, è stato ritirato dopo meno di un anno dall'introduzione in commercio negli Stati Uniti, a causa della sua associazione con casi di invaginazione intestinale. Una recente revisione degli studi clinici ha dimostrato che i vaccini attualmente in uso non hanno determinato un aumento del rischio d'invaginazione intestinale, a differenza dei vecchi vaccini. Non si segnalano significativi rischi a seguito della vaccinazione.

Alcuni autori hanno anche ipotizzato che la proteina VP7 del vaccino RotaShield fosse simile al glutine e questo potesse causare un aumento dei casi di malattia celiaca, ma questa osservazione è stata del tutto smentita dagli studi successivi.

TETANO

Il tetano è una malattia causata dal *Clostridium tetani* (gram-positivo, anaerobio, sporigeno) che penetra nell'organismo attraverso una ferita e porta a manifestazioni sistemiche attraverso un'esotossina. Il *Clostridium tetani* è ospite abituale delle vie digerenti degli erbivori (in particolare dei cavalli) e le spore, eliminate con gli escrementi nel suolo, nelle acque e nel pulviscolo atmosferico, penetrano nell'organismo attraverso soluzioni di continuo della cute o delle mucose. Il bacillo rimane localizzato nel sito di ingresso, ma la sua tossina raggiunge il sistema nervoso centrale attraverso i cilindrassi e, andando a bloccare le sinapsi inibitorie, induce una paralisi spastica che può essere anche mortale.

Uno dei segni tipici del tetano è il trisma (contrattura dei masseteri) che è spesso il primo sintomo, seguito poi da disfagia, contratture dolorose toniche di breve durata che dalle estremità si estendono verso il centro con muscoli rigidi "come il legno". Si ha atteggiamento in iperestensione (opistotono), espressione facciale caratteristica (riso sardonico: sopracciglia verso l'alto, labbro superiore premuto contro i denti e angoli labiali tirati verso il basso) fino alle crisi respiratorie. Gli spasmi sono accompagnati da sudorazione profusa, tachicardia ed ipertensione; possono durare settimane. Il paziente è presente, chiede aiuto, ha intenso dolore e non ha febbre.

Il tetano neonatale è invece dovuto alla recisione del cordone ombelicale con strumenti chirurgici non sterilizzati o con metodi che non garantiscono la sterilità (legatura col crine della coda di cavallo) in neonati figli di madri non immuni; inizia tra il 3° e il 10° giorno e si manifesta inizialmente con difficoltà alla suzione ed eccessiva tendenza al pianto. Presto a questi segni si aggiunge il trisma e la difficoltà alla deglutizione con spasmi generalizzati; la prognosi è gravissima.

Il tetano può determinare diverse complicanze. Tra queste lo spasmo delle corde vocali e/o lo spasmo dei muscoli respiratori. Gli spasmi muscolari possono determinare fratture della colonna vertebrale o delle ossa lunghe. L'iperattività del sistema nervoso autonomo può portare a ipertensione o aritmie. La letalità del tetano è di circa del 50%.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

L'OMS riporta una riduzione dei casi di tetano in tutto il mondo anche in relazione all'aumento delle coperture vaccinali, e nel 2011 ha riportato 14.132 casi di tetano in tutto il mondo, dal 2008 al 2010 sono stati stimati 61.000

decessi per questa malattia. Tutti i casi di tetano osservati in Italia nel corso degli ultimi anni riguardano persone che non erano mai state vaccinate (82% dei casi in soggetti con più di 85 anni), o non erano vaccinate in modo adeguato (meno 3 dosi, o intervallo superiore a 10 anni dall'ultima dose). Nella maggior parte dei casi di tetano segnalati in questi ultimi anni, l'infezione è stata provocata da ferite o da escoriazioni di modesta entità.

IL VACCINO

La vaccinazione antitetanica è stata inserita come obbligatoria nel primo anno di vita nel 1968. Il vaccino è composto da tossina tetanica trattata con formolo e sottoposta a successiva purificazione e ultrafiltrazione (anatossina), adsorbita su gel di alluminio.

Esistono in commercio vaccinazioni prettamente antitetaniche: Anateall (Novartis vaccines, siringa preriempita 0,5 mL) e Imovax tetano (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,5 mL) che vengono utilizzate soprattutto nella profilassi post-esposizione.

Esistono in commercio vaccini polivalenti combinati che contengono anatossina tetanica:

- dT (bivalente difterite-tetano per adolescenti ed adulti): Diftavax adulti (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,5 mL), Dif-tet-all adulti (Novartis vaccines, siringa preriempita 0,5 mL) e Ditanrix adulti (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 0,5 mL).
- DTPa (trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare): Infanrix DTPa (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 0,5 mL).
- dTpa (trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare per adolescenti ed adulti): Boostrix (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 0,5 mL), contiene dosi ridotte di anatossina difterica e di antigeni della pertosse.
- DTPa/IPV (tetavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato): Polioinfanrix (GlaxoSmithKline, siringa preriempita 0,5 mL), Tetravac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita 0,5 mL).
- DTPa/IPV/Hib (pentavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b): Pentavac (Sanofi Pasteur MSD, siringa preriempita + f liofilizzato).
- DTPa/IPV/Hib/HB (esavalente difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b, epatite B): Infanrix Hexa (GlaxoSmithKline, flaconcino + siringa preriempita da 0,5 mL).

CHI E QUANDO VACCINARE

L'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antitetanica avviene a tutti i bambini nel primo anno di vita con un ciclo di tre vaccinazioni di esavalente al 3° mese (dal 61° giorno di vita), 5° mese e 11°-13° mese di vita.

Una dose di richiamo per difterite-tetano-pertosse-polio inattivato (DTPa/IPV) è prevista a 5-6 anni di età ed una seconda dose ai 14-15 anni (range 11-18) di difterite-tetano-pertosse (dTtap); successivamente è utile un richiamo ogni dieci anni per difterite-tetano (dT).

Quando si verifica un'ustione non superficiale o una ferita è utile effettuare la vaccinazione antitetanica:

- in caso di calendario vaccinale incerto o meno di 3 somministrazioni di antitetanica;
- in soggetti con 3 o più somministrazioni se sono passati più di 10 anni dall'ultima vaccinazione e la ferita non è contaminata;
- in soggetti con 3 o più somministrazioni se sono passati più di 5 anni dall'ultima vaccinazione e la ferita non è pulita (contaminata con sporcizia, feci, terriccio, saliva) o se si tratta di una ferita penetrante, da schiacciamento, un congelamento o un'ustione.

Non è mai necessario ricominciare il ciclo vaccinale antitetanico anche se non completato; le dosi di completamento del ciclo e quelle di richiamo possono essere somministrate a qualsiasi distanza dall'ultima dose, rispettando l'intervallo minimo.

Nei bambini con meno di 7 anni si preferisce l'utilizzo del dT al posto del solo vaccino antitetanico.

L'EFFICACIA

L'efficacia della vaccinazione antitetanica è quasi del 100% (il fallimento della vaccinazione è molto raro, circa 4 casi ogni 100.000.000).

A differenza di quanto accade per tutte le altre vaccinazioni, quella antitetanica conferisce solo una protezione individuale: la presenza di un'elevata copertura vaccinale non costituisce una barriera alla circolazione dell'infezione in grado di proteggere anche chi non è vaccinato (immunità "di gregge").

I POSSIBILI RISCHI

La maggior parte dei bambini, dopo la vaccinazione, presenta solo reazioni lievi. L'evento più frequente è la febbre che si può avere in circa un terzo dei bambini. Reazioni locali si verificano nel 20% dei casi e comprendono dolore, rossore e gonfiore nel punto dove è stata eseguita l'iniezione. Questi effetti si verificano in genere entro 48 ore dalla vaccinazione e durano fino a un paio di giorni.

In passato erano stati segnalati rari casi di Sindrome di Guillain-Barré, ma studi epidemiologici non confermano un'associazione tra vaccinazione antitetanica e questa sindrome. Rara ma possibile la neurite del plesso brachiale, con un caso ogni 200.000 dosi di vaccino.

Per il possibile nesso fra morte in culla (SIDS) e vaccino DTP (difterite-tetano-pertosse cellulare) vedi scheda difterite.

VAIOLO

Sono descritte 2 forme di vaiolo; quello **major**, che è la forma più grave, esantema pustoloso più esteso, febbre elevata e stato di prostrazione; ha una letalità del 30% e l'ultimo caso si è registrato in Bangladesh nel 1975; quello **minor**, malattia meno grave con letalità dell'1%, di cui l'ultimo caso si è avuto in Somalia nel 1977: fu questo l'ultimo caso di vaiolo nel mondo.

Le epidemie di vaiolo hanno sempre generato terrore tra le popolazioni, non solo per l'elevata mortalità ma anche perché i sopravvissuti rimanevano sfigurati a vita, ricoperti di cicatrici. Il contagio avveniva per contatto diretto tra le persone oppure tramite i liquidi corporali infetti o gli oggetti personali contaminati come abiti o lenzuola. Un comune veicolo di contagio erano la saliva o le escrezioni nasofaringee delle persone malate che mettevano a rischio chiunque fosse vicino.

Il periodo di incubazione della malattia, durante il quale non si manifestano sintomi, dura da 7 a 17 giorni. Il contagio comincia alla comparsa dei primi sintomi (febbre, malessere, emicrania, dolori muscolari e talvolta vomito) e può durare da 2 a 4 giorni. Successivamente compare un'eruzione cutanea molto caratteristica, con piccole macchie rosse, ed è questo il periodo in cui i malati sono più contagiosi. Solitamente l'intero corpo viene ricoperto di macchie nel giro di 24 ore. Nel giro di 3 giorni, però, le macchie si trasformano in vescicole purulente. Nel giro di 3 o 4 settimane dalla comparsa dei sintomi, la maggior parte delle pustole si è seccata e comincia a staccarsi dalla pelle, lasciando su di essa una cicatrice profonda, nota come butteratura. La fase di contagio cessa con la caduta di tutte le crosticine.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Il virus del vaiolo è stato a contatto con le popolazioni umane da migliaia di anni, ma in natura non esiste più; è definitivamente scomparso da 30 anni; nei primi anni 50 si ammalavano circa 50 milioni di persone ogni anno, nel 1966 da 10 a 15 milioni.

Nel maggio 1980 l'OMS ha certificato che il mondo era "libero dal vaiolo". Da gennaio 1982 la vaccinazione non viene più richiesta nemmeno per i viaggiatori internazionali e la produzione di virus vaccinico è stata sospesa per i civili. Negli USA tutto il personale militare ha continuato ad essere vaccinato fino al

1990. Negli ultimi anni l'interesse internazionale si è concentrato sul potenziale uso del vaiolo come agente del bioterrorismo.

Riserve del virus, per motivi di studio, sono mantenute ufficialmente solo in due laboratori in condizioni di stretta sicurezza: uno negli Stati Uniti e uno in Russia. Non si può però escludere che esistano altri depositi di virus, in violazione a quanto prescritto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Soprattutto dopo gli attacchi dell'11 settembre 2001, negli Stati Uniti e in altri Paesi del mondo è tornata la paura di una possibile epidemia di vaiolo generata da un deliberato rilascio di virus nell'ambiente.

Allo stato attuale, non c'è nessun motivo perché la vaccinazione antivaiolosa venga reintrodotta. In ogni caso, le riserve di vaccino antivaioloso sono disponibili tramite l'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'uso immediato, sotto la direzione delle autorità sanitarie nazionali e internazionali. L'Italia possiede oggi 5 milioni di dosi di vaccino antivaioloso che attraverso le diluizioni possono arrivare a 25 milioni di dosi. Tuttavia, date le complicità possibili, il Ministero della Salute sconsiglia una vaccinazione estesa alla popolazione in assenza di pericolo imminente.

IL VACCINO

Il vaccino antivaioloso è tuttora composto da un virus simile a quello del vaiolo, il virus Vaccinia di origine bovina. Il vaccino contiene il virus vivo e per questo la vaccinazione deve essere effettuata con molta cautela per evitare una diffusione del virus a zone del corpo lontane dal punto di inoculo.

La vaccinazione viene effettuata con un ago particolare, che inocula sotto la pelle diverse dosi di virus, causando una piccola escoriazione. Se la vaccinazione ha successo nel giro di 3 o 4 giorni si forma una piccola ferita rossa e irritata che diventerà una vescica, si riempirà di pus, e comincerà a seccarsi. Nella terza settimana dopo la vaccinazione, la crosta si secca e cade, lasciando una cicatrice.

CHI E QUANDO VACCINARE

In condizioni routinarie il vaccino non va somministrato in soggetti di età inferiore ai 18 anni, ma in caso di emergenza non esiste alcun limite di età per la vaccinazione di persone che siano state a contatto con soggetti ammalati di vaiolo.

Ad oggi, per ragioni non legate all'emergenza, la vaccinazione è raccomandata per le persone che lavorano in laboratori nei quali vengano eseguite colture preparate manualmente o si trovino animali infettati con virus non fortemente attenuato o con virus ricombinanti.

La vaccinazione viene inoltre raccomandata negli USA per gli operatori di salute pubblica, per il personale ospedaliero e per chi ha l'obbligo di venire a contatto con un caso di vaiolo durante un'epidemia, e per persone che somministrano il vaccino ad altre persone.

L'EFFICACIA

La vaccinazione antivaiolosa garantisce un'elevata immunità contro il vaiolo per 3-5 anni, dopodiché il livello di protezione decresce. Se una persona è nuovamente vaccinata, l'immunità dura più a lungo. Storicamente, il vaccino si è provato efficace nel prevenire l'infezione da vaiolo nel 95% delle persone vaccinate; risulta che addirittura dopo 70 anni dalla vaccinazione primaria il 77,6% dei soggetti è ancora protetto.

Il vaccino si è dimostrato efficace anche a contatto già avvenuto, purché somministrato entro 4 giorni dall'esposizione al virus.

I POSSIBILI RISCHI

In reazione alla vaccinazione possono comparire febbre, mal di testa e irritazioni su tutto il corpo. In qualche caso però si manifestano complicazioni gravi che possono arrivare fino alla morte.

In passato, circa 1.000 persone ogni milione di vaccinati per la prima volta, presentavano qualche tipo di reazione al vaccino, come allergie o sintomi di tossicità, o, in qualche caso, una diffusione del virus in tutto l'organismo. Nella maggioranza dei casi non si trattava di condizioni a rischio elevato. Le persone con maggiori probabilità di effetti avversi sono quelle che hanno diverse malattie della pelle (eczemi, dermatiti) o quelle con immunodeficit (chi ha ricevuto un trapianto, chi fa terapie immunosoppressive, i sieropositivi).

In tempi più recenti si stanno studiando le correlazioni, verificate in qualche caso, tra la somministrazione del vaccino e l'emergenza di problemi cardiaci (attacchi di cuore e angina). Una reazione che si è rivelata con le più recenti esperienze, è la miopericardite; nella vaccinazione del 2002-2003 ne sono stati descritti 18 casi tra i militari e 21 tra i civili; la comparsa di importanti complicanze cardiache ha interrotto negli USA una prova clinica in corso.

VARICELLA

La varicella è una malattia infettiva causata da un virus a DNA (VZV) appartenente alla famiglia degli *Herpesviridae*. Causa due diverse malattie: la **varicella**, che rappresenta l'infezione primaria, e origina dall'esposizione di un soggetto suscettibile al VZV; l'**Herpes zoster** (o fuoco di Sant'Antonio), che rappresenta la ripresa dell'infezione in una sede limitata della cute, più spesso in età >60 anni.

La varicella a tutt'oggi rimane la malattia prevenibile da vaccino più diffusa nel nostro Paese. Si trasmette per via aerea, da persona a persona, attraverso le goccioline di Pflugge o per contatto diretto con le lesioni cutanee dei pazienti affetti da varicella o *Herpes zoster*. La contagiosità inizia 1-2 giorni prima della comparsa delle lesioni vescicolari e rimane tale finchè tutte le vescicole non abbiano formato la crosta. Dopo un'incubazione variabile da 10 a 21 giorni, la malattia esordisce con esantema cutaneo, febbre, malessere, cefalea, anoressia. Il rash cutaneo si manifesta a ondate successive con papule rosa pruriginose distribuite sul cuoio capelluto, tronco, viso e arti, che evolvono in vescicole, poi in pustole e infine in croste granulari destinate a cadere. Generalmente il soggetto guarisce in 7-10 giorni. La malattia ha un decorso più aggressivo nell'adolescente, nell'adulto e negli individui immunocompromessi dove si può manifestare la **varicella progressiva**; essa è caratterizzata dall'interessamento degli organi viscerali, coagulopatia e gravi emorragie; se il paziente non viene trattato adeguatamente, la letalità raggiunge il 7%. L'insorgenza di varicella in una donna in gravidanza non è senza conseguenze per il feto con possibili alterazioni oculari, cerebrali, lesioni cutanee cicatriziali, arti ipotrofici e basso peso alla nascita.

Tra le complicanze vanno ricordate l'encefalite (1 caso su 8.000), l'atassia cerebellare (1 caso su 4.000), la polmonite, la fascite necrotizzante e la Sindrome di Reye, quando la malattia venga trattata con ac. acetilsalicilico.

Dopo l'introduzione della vaccinazione, nell'1-2% dei vaccinati compare la **varicella breakthrough**, caratterizzata da scarsi sintomi sistemici, e da elementi maculosi, papulosi e di rado vescicolosi.

LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA

Sebbene il tasso di complicanze sia sostanzialmente più elevato per i soggetti di età >15 anni e per quelli d'età <1 anno, le complicanze causate dalla vari-

cella in termini di numero assoluto riguardano principalmente i bambini perché sono la classe di età maggiormente suscettibile alla varicella.

Dal 1998 l'OMS ha promosso, nei Paesi industrializzati, l'introduzione della vaccinazione contro la varicella in età infantile. Nel 2007 l'ACIP ha revisionato le raccomandazioni per la vaccinazione, stabilendo la schedula a due dosi con la prima somministrazione a 12-15 mesi di età e la seconda a 4-6 anni, introducendo la strategia di *catch up* per quelli con una sola precedente somministrazione e la vaccinazione dei soggetti sani di età >13 anni non immuni. L'ospedalizzazione per varicella ha presentato un evidente declino dopo l'introduzione del vaccino: dallo 0,5/10.000 abitanti nel 1993-1995 allo 0,13/10.000 nel 2001.

In Europa la vaccinazione è stata recepita nei calendari vaccinali di Austria, Cipro, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Spagna e Svizzera, anche se con diverse strategie e indicazioni.

IL VACCINO

Il vaccino, virus vivo attenuato con 31 passaggi in coltura cellulare, è stato messo a punto da Takahashi nel 1970, a partire dal ceppo OKA, isolato dalle vescicole di un bambino di 3 anni con varicella tipica, la cui famiglia si chiamava appunto OKA. Il vaccino va conservato a 2-8°C e quando ricostituito, va inoculato entro 30 minuti.

Il vaccino va inoculato per via sottocutanea, come gli altri vaccini vivi attenuati, due dosi per qualsiasi età: la prima a 13-15 mesi, la seconda a 5-6 anni.

Il virus del vaccino viene rapidamente inattivato da etere, alcool e detergenti, sostanze con le quali non deve venire a contatto; prima della inoculazione, l'uso di due garze di cotone, una bagnata di detergente e l'altra asciutta per asciugare (come viene fatto per il vaccino del morbillo) sembra particolarmente indicata.

Sono presenti in commercio il vaccino venduto da GlaxoSmithKline Biologicals come Varilrix, e da Sanofi Pasteur come Varivax.

Esistono in commercio anche vaccini combinati con il morbillo, la rosolia e la parotite: Priorix-Tetra (GlaxoSmithKline Biologicals) e ProQuad (Merck). Il profilo di immunogenicità e tollerabilità di entrambi i vaccini quadrivalenti è risultato sovrapponibile a quello dei vaccini MPR e varicella somministrati contemporaneamente.

Tuttavia, alcuni studi hanno documentato un aumentato rischio di convulsioni febbrili a seguito della somministrazione del vaccino MPRV nei bambini di età compresa tra i 12 e i 23 mesi.

CHI E QUANDO VACCINARE

Attualmente in Italia, il PNPV 2012-2014 prevede la vaccinazione contro la varicella in specifici gruppi:

- adolescenti suscettibili (11-18 anni);
- persone suscettibili che vivono con immunocompromessi;
- persone senza precedenti di varicella con patologie ad elevato rischio (LLA in remissione, insufficienza renale cronica, soggetti candidati a trapianto d'organo, infezione da HIV senza segni di immunodeficienza e con una % di CD4 $\geq 200/L$);
- donne in età fertile senza precedenti di varicella;
- persone suscettibili che lavorano in ambiente sanitario;
- lavoratori suscettibili che operano in asili nido, scuole materne, scuole primarie e secondarie.

Il PNPV 2012-2014 posticipa al 2015 l'introduzione universale della vaccinazione in tutte le regioni con l'obiettivo del raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali per una dose $\geq 95\%$ entro i 2 anni di età a partire dalla coorte 2014.

Attualmente alcune Regioni (Basilicata, Calabria, P.A. Bolzano, Puglia, Sardegna, Sicilia, Toscana e Veneto) stanno svolgendo programmi pilota con offerta attiva e gratuita della vaccinazione. Gli effetti benefici della vaccinazione sono particolarmente evidenti anche per i soggetti non vaccinati (immunità di gregge): nei bambini nel primo anno di vita, quindi non vaccinati, si è rilevata una riduzione di oltre l'80% di casi se protetti da conviventi immuni.

Il vaccino può anche essere somministrato ai soggetti suscettibili che sono stati esposti alla varicella. La vaccinazione, entro 72 ore e non oltre le 120 dall'esposizione, può prevenire un'infezione clinica apparente o modificare il corso dell'infezione.

In situazioni particolari (pre-trapianto d'organo) può essere eseguita una dose, insieme a morbillo e rosolia, già dal 6° mese di vita, considerandola dose soprannumeraria rispetto alle altre due.

L'EFFICACIA

Più del 95% dei bambini vaccinati tra i 12 mesi e i 12 anni presenta un'ottima sierconversione dopo una singola dose; circa l'80% sopra i 13 anni; dopo la seconda dose il 99% dei vaccinati sieroconverte.

Il livello anticorpale ottenuto dopo la prima dose si mantiene a livelli protettivi almeno per i primi 5 anni; dato il progressivo abbassamento del livello degli anticorpi nel corso degli anni, è necessaria una seconda dose.

Gli effetti della vaccinazione sull'*herd immunity* sono risultati evidenti sia per i bambini del primo anno di vita (quindi non vaccinati), sia per quelli più grandi, adolescenti e adulti. Si è inoltre manifestato un declino nell'ospedalizzazione per varicella fin dai primi anni della vaccinazione. Infine, dal 1990 al 1994 negli USA, in numero di morti per varicella è stato di 145, mentre dal 1999 al 2001 si è abbassato del 66%.

I POSSIBILI RISCHI

Le reazioni al vaccino, per lo più locali e transitorie, sono presenti nel 5-35%. Nel 3% compare esantema vescicoso, con un massimo di 5 elementi, tra il 5°-26° giorno, nel sito di iniezione.

Le reazioni sistemiche correlate al vaccino quadrivalente e segnalate con frequenza maggiore rispetto a quanto rilevato dopo co-somministrazione di MPR e V sono state febbre elevata e comparsa di rash tipo morbillo.

Controindicazioni assolute:

- immunodeficienza grave (es. tumori del sangue e solidi; alcune immunodeficienze congenite; HIV con grave immunodepressione);
- reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose;
- reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino;
- trapianto di organi solidi (cuore e polmone).

Controindicazioni temporanee:

- gravidanza;
- somministrazione recente di immunoglobuline (l'intervallo dipende dal tipo di prodotto);
- terapia immunosoppressiva a lungo termine, terapia antitumorale e terapia radiante;
- trapianto di cellule staminali ematopoietiche;
- trapianto di organi solidi (rene e fegato).

VACCINAZIONI IN SITUAZIONI PARTICOLARI

In situazioni particolari, sia fisiologiche che patologiche, le vaccinazioni vanno effettuate seguendo specifiche precauzioni che richiedono, pertanto, conoscenze particolari.

BAMBINO PREMATURO O PICCOLO PER ETÀ GESTAZIONALE

L'inizio della vaccinazione nei bambini prematuri o piccoli per età gestazionale, deve seguire l'età anagrafica del bambino stesso, senza ritardare, come consigliato nel passato, a seconda del peso alla nascita o del grado di prematurità.

L'età gestazionale e il peso alla nascita non rappresentano fattori limitanti la vaccinazione di un neonato clinicamente stabilizzato; la maggior parte dei neonati pretermine, infatti, risponde alla vaccinazione in maniera sufficiente a prevenire malattie potenzialmente gravissime.

Con l'uso dei vaccini DTPa inoltre, non sono più segnalati i casi di apnea in alcuni neonati di peso molto basso o di età gestazionale <31 settimane.

Viene definito clinicamente stabile un lattante che:

- non richieda trattamento per un'infezione grave in corso o per malattia metabolica, renale o cardio-vascolare;
- non presenti instabilità respiratoria;
- abbia una buona ripresa clinica;
- abbia un recupero della crescita.

Non ci sono controindicazioni alla co-somministrazione di più vaccini nella stessa seduta; tenendo conto della massa muscolare, può risultare utile prevedere un intervallo di tempo tra le vaccinazioni indicate a 2 mesi di vita; dato che sono tutti vaccini inattivati, l'intervallo di tempo tra un vaccino e l'altro non è determinante.

Un'accortezza da usare è la scelta della lunghezza e calibro dell'ago, in relazione alla massa muscolare.

GRAVIDANZA E PUERPERIO

Numerosi sono i vaccini indicati in caso di gravidanza, sia per l'immunizzazione primaria sia per i richiami. Il vaccino **antinfluenzale** protegge il bambino nei primi 6 mesi di vita, età in cui non può essere vaccinato; il vaccino contro il **tetano, difterite**, da soli o con **pertosse acellulare**, sempre di tipo adulti (dT, dTPa). Se c'è indicazione, durante la gravidanza può essere somministrata anche la vaccinazione con il vaccino **coniugato antipneumococco**, il **meningococco coniugato tetravalente** e in tempi più recenti il **meningococco B**. Non ci sono controindicazioni alla vaccinazione contro l'**epatite A e B**, né all'**antipolio inattivato**.

I vaccini costituiti da virus vivi attenuati come il **morbillo, rosolia, parotite** e **varicella** invece, sono controindicati durante la gravidanza, tranne quando la suscettibilità e l'esposizione al virus siano altamente probabili e la malattia ponga la donna e il feto ad un rischio più alto che non il vaccino.

E' invece opportuno che siano fatti tutti gli sforzi possibili perchè siano vaccinate le donne suscettibili prima che siano entrate in gravidanza. Gli anticorpi materni trasmessi dalla madre attraverso la placenta, in vicinanza della nascita, proteggono il neonato verso malattie virali e batteriche, spesso molto gravi nel primo mese di vita. Nel caso di vaccinazione con vaccini vivi attenuati, la donna deve posticipare una gravidanza di 1-3 mesi dalla vaccinazione.

L'allattamento al seno non rappresenta una controindicazione alle vaccinazioni; in particolare le donne sieronegative per rosolia, debbono essere vaccinate subito dopo il parto.

SOGGETTI TRATTATI CON IMMUNOGLOBULINE O ALTRI DERIVATI DEL SANGUE

Le immunoglobuline comuni o specifiche, somministrate sia per via intramuscolare che endovenosa, e i derivati del sangue (sangue intero, globuli rossi concentrati, globuli rossi lavati o plasma), diminuiscono le risposte immuni dei vaccini vivi attenuati.

I vaccini con virus vivi attenuati perciò non vanno somministrati a soggetti che hanno ricevuto alcuni mesi prima questi prodotti, perchè la risposta immunitaria al vaccino, in questi soggetti può essere ridotta; inoltre le immunoglobuline vanno somministrate dopo almeno 14 giorni da una vaccinazione.

Quando invece la somministrazione del vaccino è contemporanea alle immunoglobuline, come nel caso del tetano, epatite B e rabbia, la risposta immune non viene alterata e si ha il vantaggio di una difesa immediata da parte delle immunoglobuline, che dura qualche mese, e di una difesa più duratura negli anni da parte del vaccino, che inizia dopo 10-14 giorni.

Il calendario vaccinale invece non subisce alcuna variazione nel caso di vaccinazione con vaccini uccisi (IPV, DTPa, Hib, HBV), in seguito a somministrazione di immunoglobuline.

VACCINAZIONE DI SOGGETTI “NON RESPONDER”

I soggetti “non responder” sono quelli che, spesso per ragioni genetiche, mostrano incapacità a produrre anticorpi in risposta ad uno stimolo antigenico. La causa può essere l’età del vaccinato, la via di somministrazione, la dose usata, l’inattivazione del vaccino, una situazione transitoria di anergia.

I “non responder” vengono classicamente suddivisi in tre gruppi:

- **“non responder” legati all’età (per gli antigeni polisaccaridici):** i vaccini polisaccaridici contro i germi capsulati, cioè senza coniugazione con il supporto proteico (emofilo, meningococco e pneumococco), non sono in grado di elicitare una risposta anticorpale nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.
- **“non responder” apparenti e transitori:** una piccola parte di soggetti, dopo qualsiasi vaccinazione, non mostra produzione successiva di anticorpi specifici, che invece compaiono dopo una dose di richiamo.
- **I veri “non responder” (il vaccino dell’epatite B):** circa il 4% dei soggetti vaccinati con HBsAg non produce i relativi anticorpi, neanche dopo ulteriori dosi di vaccino. E’ stato evidenziato un particolare alotipo nello studio dell’assetto HLA di questi soggetti. E’ stato trovato un difetto delle cellule T che non proliferano e non secernono IL-2 in risposta a HBsAg.

VACCINAZIONE IN CORSO DI PATOLOGIE CRONICHE

In linea di massima, non ci sono controindicazioni ad effettuare le vaccinazioni in bambini affetti da patologia cronica; anzi nella maggior parte dei casi sono fortemente raccomandate anche il meningococco e la varicella, essendo, questi soggetti, più a rischio di altri di contrarre le patologie prevenibili e soprattutto le loro complicanze; spesso la malattia prevenibile con vaccinazione, anche senza complicanze, può aggravare il quadro clinico di base.

Una controindicazione temporanea può essere rappresentata, per i vaccini vivi attenuati, nei casi in cui questi pazienti siano sottoposti a terapie immunosoppressive prolungate.

SOGGETTI CON ALTERAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

La vaccinazione di un soggetto con immunodeficit primitivo o secondario comporta una precisa valutazione del bilancio rischi/benefici.

I deficit immunologici primari sono:

- Alterazioni dell'immunità umorale legata ai linfociti B.
- Alterazioni dell'immunità linfocitaria T (cellulo-mediata).
- Alterazioni del complemento.
- Alterazioni della funzione fagocitaria.

I deficit immunologici secondari sono:

- Infezioni da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).
- Neoplasie maligne o trapianti.
- Terapie immunosoppressive come i corticosteroidi, e le terapie radianti.

In linea generale, i soggetti con immunodeficit non devono ricevere vaccini allestiti con microrganismi vivi attenuati, virali o batterici, per il rischio di contrarre la malattia dal vaccino stesso. Nei soggetti con HIV non in grave immunocompromissione ($CD4 > 200$), la vaccinazione con MPR è invece raccomandata, per i vantaggi di cui il vaccinando può usufruire, rispetto ai rischi.

È possibile invece utilizzare i vaccini inattivati; tuttavia bisogna tener presente che la risposta a questi vaccini può essere ridotta o insufficiente.

Bambini con immunodeficienze primitive

I bambini con immunodeficienze congenite (sia dei B che T linfociti) non vanno vaccinati con vaccini vivi attenuati per il rischio di contrarre la malattia dal vaccino. Vanno invece considerate queste vaccinazioni nei conviventi sani, che possono essere vaccinati tranquillamente perché i virus vaccinali non diffondono nell'ambiente. I vaccini con virus vivi attenuati sono sicuri e raccomandati nei bambini con deficit del complemento e della funzione fagocitaria (malattia granulomatosa cronica, deficit di adesione leucocitaria). Analogamente i bambini con deficit selettivo di IgA o delle sottoclassi delle IgG, vanno vaccinati secondo calendario vaccinale, anzi sono fortemente raccomandate le vaccinazioni contro i germi capsulati, per il maggior rischio in questi pazienti di contrarre le malattie e le relative gravi complicanze.

Bambini con immunodeficienze secondarie (acquisite)

In generale i vaccini vivi attenuati sono controindicati per il maggior rischio di eventi avversi; fanno eccezione i bambini con HIV con $CD4 > 200$ per i quali è

raccomandato il vaccino MPR; in quelli con $CD4 > 25\%$ va preso in considerazione anche il vaccino per la varicella.

I vaccini vivi attenuati non vengono somministrati per almeno 3 mesi dalla fine della terapia antitumorale.

Per quanto riguarda la terapia corticosteroidica si seguono le seguenti Linee Guida:

- **Terapia topica (transcutanea, areosol) o iniezione locale:** queste vie di somministrazione non determinano immunosoppressione, tranne nelle terapie topiche prolungate con immunodepressione sistemica dimostrabile, e pertanto i vaccini vivi attenuati possono essere somministrati.
- **Corticosteroidi somministrati in dosi fisiologiche di mantenimento:** non controindicano nessun tipo di vaccini.
- **Corticosteroidi somministrati in dosi farmacologiche basse o moderate per via generale, tutti i giorni o a giorni alterni:** possono essere regolarmente vaccinati i bambini che ricevono dosi inferiori a 2 mg/Kg/die di prednisone (o dosi equivalenti di un altro corticosteroide) o una dose totale inferiore a 20 mg/die, se pesano più di 10 Kg, anche durante il trattamento.
- **Corticosteroidi somministrati ad alte dosi, per via generale, tutti i giorni o a giorni alterni, per meno di 14 giorni:** i bambini che ricevono dosi di prednisone (o dosi equivalenti di un altro corticosteroide) uguale o maggiore di 2 mg/Kg/die o una dose totale di 20 mg/die, se pesano più di 10 Kg, possono essere vaccinati anche con virus vivi attenuati, immediatamente dopo la fine del trattamento o dopo 2 settimane dalla fine.
- **Corticosteroidi somministrati ad alte dosi, per via generale, tutti i giorni o a giorni alterni, per più di 14 giorni:** i bambini che ricevono dose uguale o maggiore di 2 mg/Kg/die di prednisone (o dosi equivalenti di un altro corticosteroide) o una dose totale di 20 mg/die, se pesano più di 10 Kg, non devono essere vaccinati con virus vivi attenuati per almeno 1-3 mesi dopo la fine del trattamento.
- **Bambini con malattia di per sé immunodepressiva** e trattata con corticosteroidi sistemici o locali non devono ricevere vaccini con virus vivi attenuati.

PRE- E POST-TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

I riceventi un trapianto di midollo osseo partono da uno stato di profonda immunodeficienza umorale e cellulare, per passare ad uno stato di competenza sia B che T cellulare.

L'immunizzazione attiva nel post-trapiantato deve tener conto di numerosi fattori quali l'immunità del donatore, il tipo di trapianto (autologo o allogenico), l'intervallo di tempo dal trapianto, i farmaci immunosoppressivi ricevuti e l'eventuale presenza di reazione contro l'ospite ("graft-versus-host disease"). Seguendo le più recenti Linee Guida, e in assenza di complicanze post-trapianto, i vaccini possono essere somministrati, ricominciando il ciclo vaccinale con dosi a distanze ravvicinate di 1-3 mesi l'una dall'altra, già 6 mesi dopo il trapianto, tranne che per i vaccini vivi attenuati per i quali si aspettano 24 mesi.

MALATTIE NEUROLOGICHE O CONVULSIONI FEBBRILI

Bambini con malattie neurologiche anche gravi, non presentano in genere alcuna controindicazione alle vaccinazioni.

Nei bambini che già dai primi mesi di vita presentano gravi sofferenze neurologiche, delle quali non si conosca ancora la causa o comunque non presentino un quadro clinico stabilizzato, è buona norma rimandare le vaccinazioni, soprattutto per non attribuire ai vaccini eventi avversi non connessi alla loro somministrazione.

Alcuni vaccini, come quello per il morbillo, sono altresì raccomandati nei bambini affetti da convulsioni febbrili, perchè il rischio di convulsioni dato dalla malattia è di gran lunga superiore a quello dal vaccino.

ASPLENIA ANATOMICA O FUNZIONALE

L'asplenia può essere dovuta a varie cause:

- Asplenia congenita.
- Rimozione chirurgica post-traumatica.
- Rimozione chirurgica a seguito di emopatie.
- Asplenia funzionale.

I soggetti asplenic, indipendentemente dalla causa, sono più soggetti a gravi malattie batteriche, fino a 350 volte nei soggetti con talassemia o anemia falciforme; il rischio di malattia invasiva è più alto quanto minore è l'età del bambino. Tra gli agenti in causa, ci sono soprattutto quelli capsulati come l'emofilo, lo pneumococco e il meningococco.

E' raccomandata prima della splenectomia la vaccinazione con l'emofilo di tipo b, i 13 tipi di pneumococco, il meningococco A, C, Y, W135 in forma coniugata, e recentemente anche il B multicomponente. Le medesime vaccinazioni

sono comunque raccomandate soprattutto dopo la splenectomia, per la perdita della maggior parte delle cellule B della memoria dopo l'intervento; in base a studi recenti, vengono raccomandati, dopo la splenectomia, i vaccini coniugati, non essendo in grado, quelli polisaccaridici, di elicitare una sufficiente risposta delle cellule B della memoria.

REAZIONE AD UNA DOSE DI VACCINO

Le reazioni ad una vaccinazione che riconoscono o meno una base allergica vanno affrontate con:

- **Una precisa storia clinica**, per essere in grado di stabilire l'eventuale nesso causale tra vaccinazione e reazione, e a che tipo di reazione si debbano attribuire i segni e sintomi.
- **Una indagine allergologica**, per poter individuare la componente del vaccino responsabile della reazione.
- **Utilizzazione del vaccino secondo la procedura più idonea**, o il passaggio ad un vaccino alternativo, privo della componente reattogena, o applicazione di schemi di somministrazione che permettano di indurre un'adeguata risposta anticorpale senza pericolosi effetti collaterali (desensibilizzazione).

A seguito di approfondite ricerche nel campo, ad eccezione di reazioni anafilattiche e di encefalopatia, tutti gli altri eventi avversi alla vaccinazione non debbono essere più considerati come una controindicazione assoluta a continuare la vaccinazione con il vaccino sospetto.

E' oggi assodato, infine, che i soggetti con allergia alle proteine dell'uovo possono essere vaccinati con i vaccini allestiti su cellule embrionali di pollo, perché la quantità di proteine dell'uovo contenute nel vaccino è inferiore a 1 µg/mL, secondo la disposizione dell'EMA. La quantità di proteine dell'uovo necessaria per indurre una crisi anafilattica deve essere superiore a 1,2 µg/mL.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- MMWR, General Recommendations on Immunization, Vol. 60, No 2, January 28, 2011.
- Red Book, 2012, The Report of the Committee on Infectious Diseases, Section 2: Recommendations for care of children in special circumstances.

LA PIANIFICAZIONE SANITARIA NAZIONALE IN AMBITO DI PREVENZIONE VACCINALE E IL CALENDARIO VACCINALE ITALIANO

La riforma del Titolo V della Costituzione, realizzata con Legge Costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001, ha modificato l'assetto dei rapporti istituzionali tra Stato, Regioni ed Enti Locali, introducendo un quadro di devoluzione delle competenze e delle responsabilità in materia sanitaria.

Dopo la riforma, sono le Regioni ad avere la responsabilità, pressoché esclusiva, dell'organizzazione e gestione del Servizio Sanitario, mentre lo Stato ha la responsabilità di stabilire quali sono le prestazioni sanitarie "essenziali" (LEA) che tutte le Regioni devono offrire ai cittadini, ovunque residenti.

I Livelli Essenziali di Assistenza Sanitaria (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio Sanitario Nazionale è tenuto a garantire a tutti i cittadini, gratuitamente o in compartecipazione, grazie alle risorse raccolte attraverso il sistema fiscale. Tra i LEA figurano anche le vaccinazioni, che fanno parte dell'assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro: tutte le vaccinazioni "prioritarie" sono quindi incluse nei LEA e dovrebbero essere offerte attivamente e gratuitamente in tutto il Paese.

A oggi tuttavia, nel panorama sanitario italiano l'offerta di prestazioni vaccinali si configura come un mosaico estremamente variegato. Le politiche vaccinali sono infatti caratterizzate da forte eterogeneità territoriale, con la stessa vaccinazione offerta gratuitamente a tutti i nuovi nati in alcune Regioni e solo ad alcuni soggetti a rischio in altre o, addirittura, con differenze all'interno della stessa Regione, per i diversi comportamenti delle singole Aziende Sanitarie Locali.

La diversità nelle strategie di offerta adottate nelle realtà regionali, i differenti standard di qualità assicurati dai servizi vaccinali, l'insufficienza e l'eterogeneità nei livelli di performance raggiunti dalle campagne di vaccinazione hanno portato, in ultima analisi, al mancato raggiungimento di alcuni degli obiettivi di controllo delle malattie prevenibili.

Come affermato dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, la presenza sul nostro territorio di differenze nella prevenzione delle malattie suscettibili di

vaccinazione rappresenta una grave limitazione del diritto costituzionale alla salute, che occorre rapidamente superare. Sarebbe quindi auspicabile una maggiore armonizzazione dell'offerta attiva vaccinale delle diverse Regioni, al fine di raggiungere gli obiettivi minimi di prevenzione attraverso una copertura vaccinale più ampia possibile.

A tutt'oggi il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 costituisce il documento di riferimento ove si riconosce, come priorità di Sanità Pubblica, la riduzione o l'eliminazione del carico delle malattie infettive prevenibili da vaccino, attraverso l'individuazione di strategie efficaci e omogenee da implementare sull'intero territorio nazionale.

Gli obiettivi del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 sono:

- Mantenere e sviluppare le attività di sorveglianza epidemiologica delle malattie suscettibili di vaccinazione, al fine di determinare le dimensioni dei problemi prevenibili e per valutare l'impatto degli interventi in corso.
- Garantire l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni prioritarie per la popolazione generale, al fine del raggiungimento e/o del mantenimento dei livelli di copertura necessari a prevenire la diffusione delle specifiche malattie infettive.
- Garantire l'offerta attiva e gratuita nei gruppi a rischio delle vaccinazioni prioritarie.
- Ottenere la completa informatizzazione delle anagrafi vaccinali.
- Raggiungere standard adeguati di sicurezza e qualità nel processo vaccinale.
- Garantire la disponibilità, presso i servizi vaccinali delle ASL, degli altri vaccini (da somministrare in co-payment).
- Progettare e realizzare azioni per potenziare l'informazione e la comunicazione, al fine di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari e per diffondere la cultura della prevenzione vaccinale come scelta consapevole e responsabile dei cittadini.

Con l'ampliarsi delle indicazioni alla prevenzione vaccinale, è fondamentale poter disporre di un calendario delle vaccinazioni da offrire attivamente e gratuitamente alla popolazione generale (nelle varie fasce di età). L'attuale calendario vaccinale (Tab. 1), inserito nel contesto del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 prevede una concentrazione, per quanto possibile, degli appuntamenti per le sedute, utilizzando i vaccini combinati disponibili e le co-somministrazioni, evitando, tuttavia, che in ogni seduta - ove possibile - siano

Tabella 1
CALENDARIO NAZIONALE DELLE VACCINAZIONI RACCOMANDATE
A TUTTA LA POPOLAZIONE (PNPV 2012-2014)

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	Ogni 10 anni
Difterite-tetano-pertosse		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa	dTpa		dT
Poliomielite		IPV	IPV		IPV			IPV			
Epatite B		HBV	HBV		HBV						
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib	Hib		Hib						
Morbillo-parotite-rosolia						MPR		MPR	MPR ²		
Pneumococco		PCV	PCV		PCV						
Meningococco C						Men C1			Men C1		
HPV									HPV (2 o 3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var ³ (2 dosi)		

somministrati in contemporanea più di due vaccini per via iniettiva (per migliorare la compliance).

Alla nascita, unicamente per i bambini nati da madri positive per HBsAg è necessario somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche antiepatite B, la prima dose di vaccino antiHBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento dell'ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.

Per la popolazione generale il ciclo primario inizia dal 61° giorno di vita con l'esavalente e la vaccinazione antipneumococcica, che vengono successivamente ripetute al 5° e all'11° mese di vita.

Nel secondo anno di vita vengono proposte attivamente e gratuitamente al 13°-15° mese le vaccinazioni MPR e Men C. A 5-6 anni di età (dal 5° compleanno ai 6 anni e 364 giorni) è indicata una dose di richiamo di DTPa/IPV e una seconda dose di MPR.

Tra gli 11 ed i 18 anni è necessario un ulteriore richiamo con dTpa; successivamente, solo gli adulti con anamnesi incerta per il ciclo primario di vaccinazione con dT, devono iniziare o completare la vaccinazione primaria. Un ciclo primario per adulti è composto da 2 dosi di vaccino contenente tetano e difterite (dT) e una terza dose con vaccino dTpa. Le prime 2 dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra e la terza dose 6-12 mesi dopo la seconda.

I successivi richiami devono essere effettuati ogni 10 anni (a partire dal completamento della serie primaria) e almeno una delle dosi booster di vaccino dT dovrebbe essere rimpiazzata da 1 dose di vaccino dTpa.

Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 2 dosi, vaccino bivalente HPV (contro i genotipi 16 e 18 di HPV): 0 e 6 mesi; se iniziato dopo i 14 anni 3 dosi 0, 1, 6 mesi (vedi scheda HPV); vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0 e 6 mesi.

Recentemente è stata formulata una proposta di calendario vaccinale per l'età pediatrica ed adolescenziale da parte delle principali Società Scientifiche interessate, ovvero SItI, FIMP e SIP (Tab. 2).

Le principali novità rispetto al calendario precedente sono la possibilità di utilizzare sotto i 7 anni la formulazione dTpa (vedi nota 1), l'introduzione della vaccinazione antivaricella a tutti i soggetti (non più riservata quindi a soggetti a rischio non precedentemente immunizzati, vedi nota 3) e l'introduzione in co-payment del vaccino antirotavirus (vedi nota 9).

Questo nuovo calendario, già operativo in qualche Regione, attende comunque una formale approvazione da parte del Ministero della Salute e della Conferenza Stato-Regioni.

Tabella 2
CALENDARIO VACCINALE APPROVATO DA SITI, FIMP E SIP
PER L'ETÀ PEDIATRICA E ADOLESCENZIALE 2014

Vaccino	0 gg - 30 gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	12-18 anni
Difterite-tetano- pertosse		DTPa	DTPa		DTPa ²			DTPa ²	dTpa ³
Poliomielite		IPV	IPV		IPV			IPV	
Epatite B	Ep B-Ep B ¹	Ep B	Ep B		Ep B				
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib	Hib		Hib				
MPR o MPR + V						MPRV o MPR+V		MPRV o MPR+V	MPR ⁴ o MPR+V ⁵
Pneumococco ⁶		PCV13	PCV13		PCV13				
Meningococco* C						Men C7			Men C7
Inf. papillomavirus umano									HPV ⁸
Influenza					Influenza ⁹				
Rotavirus		Rotavirus ¹⁰							
Epatite A						Ep A ¹¹			Ep A ¹¹

* Meningococco B: si veda calendario nella scheda a pag. 36.

Note Tabella 1

- 1 Dose singola. La somministrazione a 11-18 anni va considerata nei soggetti non vaccinati nell'infanzia.
- 2 In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (*catch up*) anche una ricerca attiva ed immunizzazione dei soggetti conviventi/contatto, non vaccinati (*mop up*).
- 3 Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di almeno un mese l'una dall'altra.

Note Tabella 2

- 1 Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24h di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2a dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3a dose che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato.
- 2 La terza dose va somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda. La quarta dose, l'ultima della serie primaria, va somministrata nel 5°-6° anno. E' possibile anche utilizzare dai 4 anni la formulazione tipo adulto (dTpa), a condizione che siano garantite elevate coperture vaccinali in età adolescenziale.
- 3 I successivi richiami vanno eseguiti ogni 10 anni.
- 4 In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (*catch up*) anche una ricerca attiva ed immunizzazione dei soggetti non vaccinati.
- 5 Soggetti anamnesticamente negativi per varicella. Somministrazione di due dosi a distanza di ≥ 1 mese.
- 6 Sono disponibili dati scientifici a supporto del passaggio in corso di ciclo vaccinale (a qualsiasi dose) da PCV 7-valente a PCV 13-valente. Nei soggetti a rischio, la vaccinazione di recupero con 2 dosi di PCV 13 è fortemente raccomandata, anche nel caso in cui sia già stato completato il ciclo vaccinale con PCV 7. Fino ai 36 mesi di età, potrà essere valutata l'offerta di una dose di recupero sierotipico anche ai bambini della popolazione generale che abbiano già completato il ciclo di vaccinazione con PCV 7. Per i soggetti mai vaccinati in precedenza che iniziano il ciclo dopo il primo anno di vita, devono essere effettuate due dosi e dopo il secondo anno una sola dose.
- 7 Dose singola. La vaccinazione contro il meningococco C viene eseguita in due coorti contemporaneamente: la prima coorte al 13°-15° mese di vita e la seconda coorte a 12-14 anni. I bambini della prima coorte riceveranno tra il 12°-15° anno di vita una nuova dose di vaccino. Nei soggetti a rischio, la vaccinazione contro il meningococco C può iniziare dal terzo mese di vita con tre dosi complessive.
- 8 Solo per il sesso femminile. Somministrare 3 dosi nella coorte. Per accelerare la campagna di copertura in questa fase è auspicabile una strategia multicoorte e comunque il "co-payment o social-price" per le fasce d'età senza offerta gratuita.
- 9 Vaccinare con il vaccino stagionale i soggetti a rischio già previsti dalla Circolare Ministeriale, valutando, sulla base di aspetti organizzativi locali, il progressivo inserimento anche dei bambini che frequentano stabilmente asili o altre comunità.
- 10 Con offerta in "co-payment o social-price".
- 11 Indicazione per aree geografiche ad elevata endemia (2 coorti, 15-18 mesi e 12 anni).

Il calendario vaccinale è uno strumento in continua evoluzione, che, come accade negli USA, viene aggiornato ogni anno sulla base delle necessità che derivano dall'introduzione di un nuovo vaccino, dalle modifiche di uno esistente, o dalle mutate caratteristiche epidemiologiche di una malattia, ma rimane in ogni caso un documento che richiede il rispetto dei tempi di esecuzione delle diverse somministrazioni dei vaccini e non una fantasiosa interpretazione delle date, basata su una pretestuosa immaturità del sistema immunitario che giustificerebbe un ritardo nell'avvio delle vaccinazioni di routine.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014.
- Calendario Vaccinale approvato da Siti-FIMP-SIP per l'Età Pediatrica ed Adolescenziale 2014.

LA COMUNICAZIONE E LE VACCINAZIONI

Lo scenario attuale della Pediatria e più in generale della Medicina è classicamente caratterizzato da una professione medica che ha perso la concezione ippocratica ispirata a un'azione con intenti benefici ed è sempre più diventata un'attività centrata sul paziente, imprescindibile da un rapporto più profondo con lui.

L'ospedale non è più la "palestra del medico", com'era nella visione ottocentesca, ma è il luogo in cui si devono esprimere al meglio competenze, dotazioni strumentali ed eccellenze.

Questa trasformazione e in parte tuttora in corso è stata impressa da un lato dall'esigenza di umanizzare le strutture sanitarie e l'assistenza stessa, ma sembra stridere dall'altro con il trionfo del tecnicismo, con un progresso che demanda sempre più ad apparecchiature sofisticate il gravoso compito della formulazione o della conferma diagnostica.

La prestazione medica è ormai quasi sempre considerata obbligazione contrattuale, ovunque sia resa, nel settore pubblico come in quello privato, e la giurisprudenza ha manifestato la tendenza a pretendere l'obbligatorietà di risultato prescindendo dai limiti delle conoscenze e dei mezzi, in campo diagnostico e terapeutico.

Un altro aspetto importante da considerare è che la medicina ha assunto un carattere sempre più preventivo: l'interesse si è progressivamente spostato dal paziente malato all'individuo sano, la cui aspettativa non è più quindi solo la salute, ma una migliore qualità di vita. La prevenzione ha drasticamente ridotto l'incidenza o quanto meno l'impatto clinico, sociale ed economico di numerose patologie, creando nuove aspettative nei confronti della salute e ad una diversa percezione della malattia.

Ecco quindi che la comunicazione, intesa come interscambio di valori costituiti dagli elementi informativi (dal latino "cum + munus"), diventa quel processo indispensabile che consente di definire gli elementi (Tab. 1) e i messaggi, cioè i contenuti, che devono rispondere a precisi requisiti (Tab. 2). Le finalità della comunicazione possono essere naturalmente molteplici (Tab. 3).

In questa sede la trattazione sarà naturalmente mirata alle strategie di maggiore efficacia per il pediatra in tema di promozione delle vaccinazioni.

Tabella 1

GLI ELEMENTI DELLA COMUNICAZIONE

Per comunicare efficacemente è necessario definire:

- chi comunica: chi è l'operatore?
- a chi ci rivolgiamo: chi?
- cosa vogliamo dire: cosa?
- come lo diciamo: come?
- quando lo diciamo: quando?
- il contesto in cui agiamo: dove?
- la ragione per cui lo diciamo: perché?

Tabella 2

I REQUISITI DEL CONTENUTO DEL MESSAGGIO

- Chiarezza
- Completezza (in quel contesto)
- Correttezza
- Omogeneità/coerenza
- Generalizzazione (in riferimento alla popolazione) oppure personalizzazione (se specifico per un individuo)

Tabella 3

POSSIBILI FINALITÀ DELLA COMUNICAZIONE

- **Strumentale:** mirata a un particolare obiettivo (per esempio la somministrazione di un farmaco per un certo periodo).
- **Esplicativa:** per esempio come praticare l'allattamento al seno o con latte formulato.
- **Espressiva:** l'apprezzamento dell'acquisizione di nuove abilità psicomotorie di un lattante, per esempio, sottende un sentimento di ammirazione e piacevole sorpresa del pediatra che per la mamma si può tradurre in un elemento di rassicurazione.
- **Pedagogica o educativa:** modificazione o del controllo del comportamento del paziente, per esempio con l'educazione alimentare.
- **Socializzante:** un medico di famiglia o un pediatra che organizza un incontro con più genitori o svolge un lavoro di gruppo con altri colleghi.
- **Tranquillizzante:** contenimento dell'ansia.
- **Stimolante:** invito a prendere atto di una realtà o a mettere in pratica una particolare strategia per prevenire o risolvere un problema.

L'IMPORTANZA DELLA COMUNICAZIONE

Quello delle vaccinazioni è un ambito in cui il dialogo medico-paziente fa la differenza non soltanto nella promozione della prevenzione ma anche e soprattutto nella chiarezza delle informazioni e nella gestione di eventuali effetti indesiderati. Soprattutto in un'epoca, come quella che stiamo attraversando, caratterizzata da una massiccia presenza di movimenti contrari alle vaccinazioni e di correnti politico-ideologiche che da un lato fanno leva sull'emozionalità dei genitori o sulla necessità di contenimento della spesa sanitaria e dall'altro sollevano perplessità nei pediatri, riducendone motivazione e determinazione.

Esempi recentissimi sono le proposte di abolizione dell'obbligatorietà delle vaccinazioni nella Regione Lombardia e l'istanza avanzata dal Codacons secondo il quale la pratica di somministrare vaccini pediatrici esavalenti "può comportare danni da sovraccarico e shock del sistema immunitario nei bambini, mentre sul fronte economico la procedura comporta un evidente spreco di soldi pubblici a carico del Servizio Sanitario Nazionale pari a 114 milioni di euro all'anno". La comunicazione è poi uno strumento essenziale per ridurre la probabilità di contenziosi: dal 1989 l'American Academy of Pediatrics ha costantemente rilevato, in occasione della sua indagine annuale, che quasi un terzo di tutti i pediatri è citato in giudizio nel corso della carriera professionale e che i costi per la Pediatria, in termini di spese a carico delle assicurazioni si collocano negli Stati Uniti al quarto posto tra le 28 specialità analizzate.

In Italia, dove il rimborso medio per danni medici è il più alto in Europa e si spendono in medicina difensiva 12-14 miliardi di euro l'anno, come dichiarano le assicurazioni di categoria, l'80% delle denunce giungono in tribunale in quanto non c'è una scrematura che permette, prima dell'apertura del procedimento, di capire se si tratta di denunce infondate oppure se è possibile risolvere la questione con strumenti conciliatori.

A questo scenario alquanto eterogeneo e spesso contraddittorio va aggiunto il fatto che la disponibilità di un ventaglio più ampio di vaccini e i risultati favorevoli delle campagne precedenti in termini di riduzione di incidenza delle malattie prevenibili hanno contribuito a ridurre la sensibilità nei confronti delle vaccinazioni e paradossalmente ad aumentare nell'opinione pubblica un atteggiamento intransigente di polemico ostracismo.

LA GESTIONE DEL COUNSELING

Il counseling è la strategia indispensabile, per non dire il fulcro del coinvolgimento attivo dei genitori - in particolare delle madri che rispondono a una pre-

cisa tipologia descrittiva (Tab. 4) - che devono essere preventivamente informati dei seguenti aspetti:

- Il rischio delle malattie prevenibili con le vaccinazioni e il rischio di queste ultime.
- Il rapporto costo/beneficio delle vaccinazioni.
- Il rischio legato al rifiuto o all'interruzione dei cicli vaccinali.
- L'utilità delle vaccinazioni non soltanto per il singolo bambino ma per l'intera comunità.
- L'importanza dell'autorevolezza delle fonti di informazione e di sfatare alcuni preconcetti purtroppo ancora diffusi o radicati nell'opinione pubblica (Tab. 5).

Tabella 4

ALCUNI DEI PRECONCETTI PIÙ DIFFUSI SULLE VACCINAZIONI

- Il vaccino MPR causa l'autismo e alcuni vaccini possono causare malattie (per esempio diabete, epatopatie).
- I conservanti dei vaccini provocano danni neurologici.
- Troppi vaccini insieme sovraccaricano il sistema immunitario e indeboliscono l'organismo.
- I bambini di oggi non sono poi così a rischio, per cui le vaccinazioni non sono indispensabili.
- E' meglio aspettare: il bambino più grande tollera meglio i vaccini.
- E' preferibile che il bambino "si faccia i propri anticorpi": è meglio perciò che contragga le infezioni.
- La comparsa di febbre dopo una vaccinazione indica una reazione negativa da parte del bambino, destinata molto probabilmente a ripetersi con le dosi successive.

Fondamentale è per il pediatra la possibilità di instaurare un rapporto empatico con i genitori e cioè un atteggiamento di comprensione delle loro ansie e di rispetto delle loro convinzioni pur nel mantenere coerenza e rigore nelle affermazioni e nelle eventuali obiezioni ("rispecchiamento empatico", Tab. 6).

Non c'è una circostanza necessariamente migliore di un'altra: una visita per una problematica acuta, a maggior ragione se di natura infettiva, o un bilancio di salute sono entrambe opportunità che il pediatra può cogliere o rendere funzionali a veicolare informazioni, proporre consigli o delineare strategie preventive specifiche per il singolo bambino.

Tabella 5
I QUATTRO PRESUPPOSTI
DEL RISPECCHIAMENTO EMPATICO

Tecnica	Descrizione	Esempi
Riformulazione	Tecnica comunicativa che consiste nel ripetere ciò che l'altro ha appena affermato.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dunque secondo lei...</i> • <i>Mi sembra di capire che lei sia dell'avviso di...</i>
Delucidazione	Modalità che agevola l'autocomprensione attraverso il ricorso al linguaggio verbale e non verbale.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dal suo sguardo mi sembra che lei sia preoccupato...</i> • <i>Mi faccia un po' capire...</i>
Abilità nel porre le domande	Capacità di orientare il discorso attraverso quesiti chiave, aperti o chiusi, che obbligano l'interlocutore a prendere una posizione.	<ul style="list-style-type: none"> • Domande aperte: <i>Cosa ne pensa allora? Cos'altro vorrebbe sapere?</i> • Domande chiuse: <i>quando? Dove? Quante volte?</i>
Uso dei messaggi in prima persona	L'espressione in prima persona evita situazioni conflittuali, promuove un clima non giudicante e consente al pediatra di mantenere un atteggiamento di comprensione e al tempo stesso persuasione.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Secondo me...</i> • <i>Io ritengo che...</i> • <i>Potrei suggerire di...</i> • <i>Personalmente riterei opportuno...</i>

Per quanto riguarda la tecnica della comunicazione sono importanti alcuni accorgimenti, semplici da attuare ma estremamente utili nel migliorare l'efficacia nel veicolare messaggi e spunti educazionali:

- **Mantenere un livello di attenzione costante**, premesso che l'accoglienza è la prima fase di ogni contatto, il pediatra deve sempre mostrarsi disponibile al dialogo e soprattutto partecipare. A tale riguardo, oltre a riservare il tempo necessario al colloquio evitando interferenze e interruzioni di ogni genere

(telefono cellulare in primis), è fondamentale il contatto visivo. Esso, infatti, conferma all'interlocutore di essere al centro del discorso e permette al tempo stesso al medico di cogliere le espressioni mimiche e più in generale, attraverso il linguaggio non verbale, di verificare l'avvenuta comprensione dei messaggi e l'atteggiamento dei genitori.

- **Utilizzare un linguaggio semplice e immediato**, i termini tecnici spesso spaventano o generano diffidenza, mentre il ricorso a espressioni colloquiali rende molto più agevole la conversazione e soprattutto mette a proprio agio l'interlocutore, che in questo modo non è "costretto" ad annuire di fronte alla scienza medica ma si sente al contrario autorizzato a porre qualsiasi genere di domanda.
- **Ricorrere a esempi evocativi e a immagini figurate**, talvolta i genitori, soprattutto se alle prese con il primo figlio, non hanno una percezione realistica dell'impatto delle varie infezioni. Può essere invece utile usare fatti di cronaca o descrizioni concrete per spiegare il possibile impatto che un patogeno può determinare sul bambino o sulla famiglia. I papà, per esempio, se non immuni, sono molto recettivi nei confronti dei rischi della parotite o della varicella, se si spiega loro che per differenti ragioni queste patologie possono avere un impatto molto gravoso sull'adulto.
- **Avviare la conversazione con domande aperte**, che lascino spazio alla libera espressione dell'interlocutore, in modo da adattare il proprio linguaggio al suo e da raccogliere impressioni, dubbi e aspettative. Uno spunto, per esempio, può essere la necessità di sapere se il bambino frequenterà una comunità o se in famiglia (in particolare se ci sono fratellini o sorelline) si sono verificati recentemente episodi infettivi.
- **Evitare di esprimere giudizi**, soprattutto se non si condividono le opinioni altrui, e ricorrere sempre all'evidenza scientifica per sostenere le proprie argomentazioni. Il riferimento alla realtà locale può rappresentare un'ottima leva per attirare l'attenzione. Un esempio classico è la meningite: il fatto di sapere che si sono verificati dei casi nella propria città o nelle immediate vicinanze desta sempre interesse. Sono naturalmente da evitare toni allarmistici: il discorso dovrebbe essere sempre orientato alle opportunità e ai vantaggi delle varie strategie preventive disponibili, tra cui le vaccinazioni meritano particolare risalto.
- **Stimolare domande**, e, ove opportuno, lasciare del tempo per riflettere. Alcuni genitori temono di sollevare obiezioni banali oppure preferiscono adottare un atteggiamento di chiusura anziché intavolare una discussione. Se invece il pediatra ricorre a espressioni come "*Non mi sembrate convinti...*", "*Ho l'impressione che abbiate ancora parecchi dubbi*" oppure "*Temo di non essere stato sufficientemente chiaro*" li stimola a esternare le perplessità.

sità e a riflettere se il loro modo di pensare sia in piena sintonia con il bene del bambino. I genitori esitanti, poi, non devono sentirsi costretti a prendere decisioni immediate: al contrario è sempre preferibile affrontare il tema vaccinazioni con largo anticipo, suggerendo magari fonti di informazione accreditate e offrendo criteri pratici per leggere in maniera critica le notizie che potrebbero diffondere i mass media.

- **Spiegare il consenso informato**, e anticipare eventuali reazioni indesiderate. Il consenso informato viene talvolta interpretato come uno scarico di responsabilità da parte del medico e non come la presa visione di quanto è bene sapere prima di vaccinare un bambino. Può essere quindi utile leggerlo e commentarlo ad alta voce, illustrando nel contempo le eventuali reazioni che il bambino potrebbe presentare dopo la vaccinazione e specificando bene entro quale intervallo di tempo un sintomo è correlabile ad essa. Non è raro, infatti, che alcuni genitori attribuiscono a un vaccino un episodio infettivo del tutto fortuito e indipendente o perfino un drastico cambiamento della crescita, delle abitudini alimentari o dello stato di benessere. La febbre è il sintomo che di solito genera maggiore ansia: una chiara indicazione su come affrontarla è funzionale a ridimensionare l'impatto di questo evento, a promuovere uno spirito critico di osservazione nonché a focalizzare l'attenzione sul possibile rimedio anziché sulla previsione del rischio. Allo stesso modo è opportuno sconsigliare la misurazione ossessiva della temperatura corporea ma invitare a monitorare la vivacità e il comportamento del bambino, facendo un uso oculato degli antipiretici.
- **Verificare al termine del colloquio cosa i genitori hanno appreso**, sempre nell'intento non di esprimere giudizi ma di verificare che abbiano acquisito le informazioni corrette, anche se da loro non condivise. A seconda delle circostanze il pediatra può fare un riepilogo a voce dei concetti essenziali, porre qualche domanda mirata oppure consegnare ai genitori uno stampato o una sintesi scritta durante il colloquio. E' necessario che essi si sentano liberi di operare in piena libertà la decisione che ritengono più opportuna. Anche in caso di netto rifiuto sarà poi accortezza del pediatra evitare in futuro di rimarcare la personale disapprovazione della loro scelta o esprimere opinioni sulla base del confronto esplicito con i bambini di altri genitori, a maggior ragione se conosciuti.

In conclusione la comunicazione deve essere il più possibile personalizzata e non ripetitiva né tantomeno ispirata a canoni stereotipati, per quanto non si debba trascurare l'importanza di campagne di "marketing sociale" per mantenere viva l'attenzione della popolazione. Nella realtà attuale e nel rapporto con il pediatra di fiducia, però, ogni genitore ha bisogno di percepire che il proprio bambino è unico e ogni consiglio viene proposto sulla base di una valutazione

specifica e di un progetto mirato. L'adozione di strumenti informatici rappresenta un'interessante opportunità per migliorare la qualità assistenziale, ma allo stato attuale, come conclude una revisione Cochrane del 2009, non sembrano esserci ancora evidenze sufficienti a prospettarne un specifico contesto di impiego.

Tabella 6
ELEMENTI CARATTERIZZANTI LA TIPOLOGIA
DI MADRE "STANDARD", INFORMATA E SPESSO
BISOGNOSA DI CONVINCIMENTO

- 30 anni
- Coniugata
- Stato socioeconomico medio-alto
- Attivamente impiegata sotto il profilo lavorativo/libera professionista
- Un figlio
- Intelligente, curiosa e critica
- Dimestichezza con le nuove tecnologie (in particolare internet).

UN ESEMPIO PRATICO: IL VACCINO CONTRO PAPILOMAVIRUS

Nel 2012 in oltre 100 Paesi si è reso disponibile il vaccino antipapillomavirus (HPV), inserito in almeno 39 nazioni nei programmi di routine. La copertura, tuttavia, mostra ancora differenze significative per area geografica e questo induce a riflettere sull'importanza di iniziative volte non soltanto a informare la popolazione ma anche a coinvolgere proattivamente adolescenti e rispettive famiglie.

A tale scopo è importante esaminare e conoscere i fattori che costituiscono una possibile barriera e quelli che, al contrario, possono favorire e amplificare il dialogo tra medici, adolescenti e genitori.

La figura 1 illustra il composito scenario che riguarda anche l'ambito farmaceutico e le istituzioni preposte alla prevenzione e alla salvaguardia della salute, ed evidenzia anche gli elementi di cui l'équipe sanitaria, pediatri inclusi, deve tenere conto nella comunicazione. Per questa ragione, a prescindere dalle iniziative che ciascun pediatra può intraprendere nella propria realtà locale, sarebbe quanto mai opportuna la condivisione di una strategia con la propria azienda sanitaria, non soltanto per promuovere le vaccinazioni ma anche per mantenere una linea di comunicazione coerente e omogenea.

Non c'è infatti miglior rinforzo per la comunicazione di un messaggio proposto e divulgato in maniera uniforme e concorde da tutti i possibili riferimenti per i genitori, che nel caso specifico possono essere pediatri, consultori, centri vaccinali, ambulatori ospedalieri e altre istituzioni presenti sul territorio.

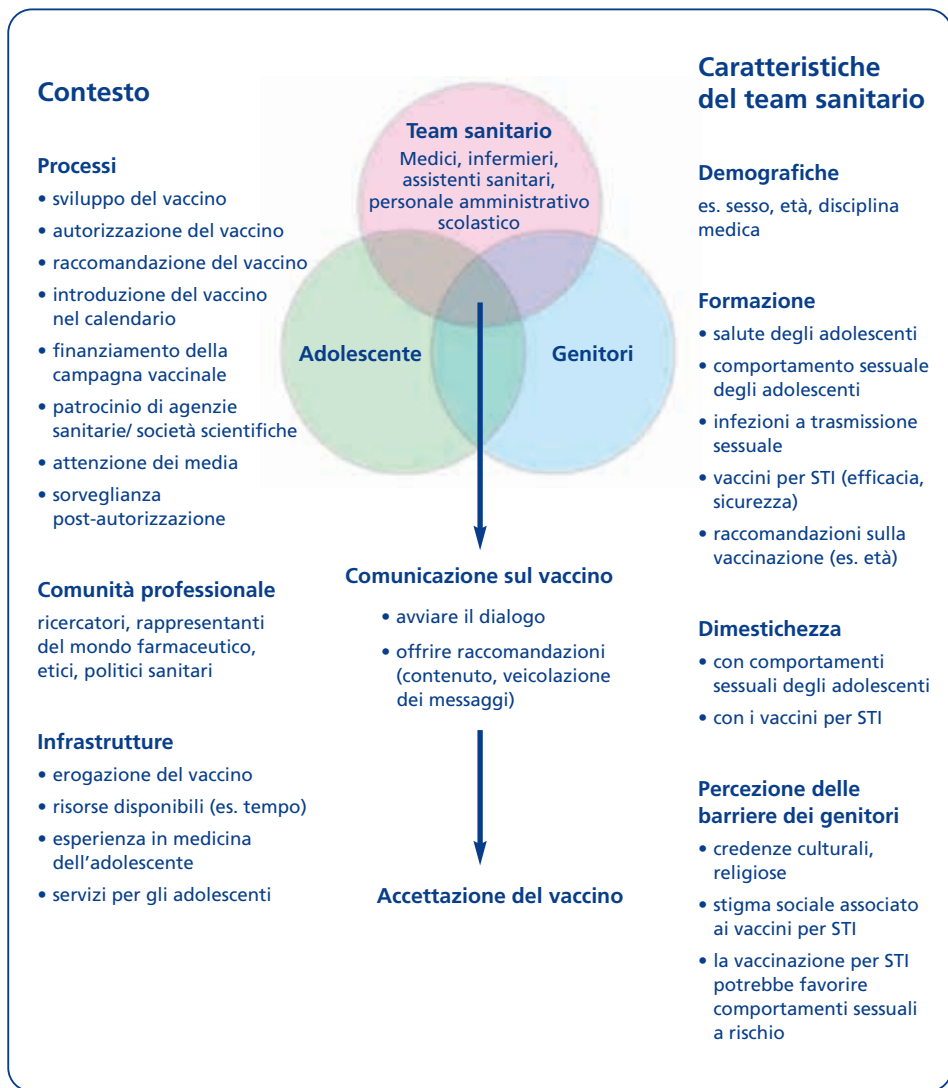


Figura 1: La promozione del vaccino antiHPV: barriere e fattori condizionanti. *Mod. da Vaccine, 2014; 32: 1616-23.*

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Bryant KA, Wesley GC, Wood JA, Hines C, Marshall GS. Use of standardized patients to examine physicians' communication strategies when addressing vaccine refusal: a pilot study. *Vaccine* 2009; 27: 3616-9.
- Dittmann S. Vaccine safety: risk communication--a global perspective. *Vaccine* 2001; 19: 2446-56.
- Gagnon MP, Légaré F, Labrecque M, Frémont P, Pluye P, Gagnon J, Car J, Pagliari C, Desmartis M, Turcot L, Gravel K. Interventions for promoting information and communication technologies adoption in healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD006093.
- Hofstetter AM, Rosenthal SL. Health care professional communication about STI vaccines with adolescents and parents. *Vaccine* 2014; 32: 1616-23.
- McAbee GN, Donn SM, Mendelson RA, McDonnell WM, Gonzalez JL, Ake JK. Medical diagnoses commonly associated with pediatric malpractice lawsuits in the United States. *Pediatrics* 2008; 122: e1282-6.
- Opel DJ, Diekema DS, Lee NR et al. Social marketing as a strategy to increase immunisation rates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 432-7.
- Opel DJ, Robinson JD, Heritage J, Korfiatis C, Taylor JA, Mangione-Smith R. Characterizing providers' immunization communication practices during health supervision visits with vaccine-hesitant parents: a pilot study. *Vaccine* 2012; 30: 1269-7.

OBIEZIONARIO

Miti e realtà a proposito di vaccini e vaccinazioni

1

Con il miglioramento delle misure igieniche e sanitarie i vaccini sono ancora necessari?

Nel caso in cui si fermassero i programmi vaccinali, le malattie prevenibili con i vaccini tornerebbero. Anche se un'igiene migliore, il lavaggio delle mani e l'acqua pulita contribuiscono a proteggere dalle malattie infettive, queste malattie si possono diffondere indipendentemente dal livello di igiene.

Se le persone non si vaccinassero, in breve tempo comparirebbero di nuovo malattie diventate poco frequenti: si pensi alle migliaia di casi di difterite nei Paesi dell'ex Unione Sovietica o alle epidemie di morbillo che sono all'ordine del giorno anche nel nostro Paese, in oltre il 90% dei casi in soggetti non vaccinati.

2

Quanti bambini risultano immunizzati dopo le varie vaccinazioni e per quanto tempo?

La percentuale di soggetti sottoposti al ciclo completo delle vaccinazioni del primo anno di vita che ha sviluppato una risposta immunitaria supera il 99%, mentre la durata della risposta varia da vaccino a vaccino e per questo per alcuni è prevista una dose "di richiamo".

3

Cosa significa "vaccino con virus vivo attenuato"?

L'attenuazione di un virus è un procedimento che viene attuato attraverso passaggi ripetuti su colture cellulari, al termine del quale sono eseguiti dei controlli di qualità da parte degli Enti regolatori, in Italia l'Istituto Superiore di Sanità, per accertare la non patogenicità dei virus attenuati. I processi di attenuazione sono regolati dalla normativa vigente per lo sviluppo dei farmaci.

Per i vaccini antimorbillo, parotite, rosolia, varicella e influenza viene eseguito il controllo su ogni singolo lotto.

4

Non è troppo presto iniziare a vaccinare a due mesi?

Il pieno sviluppo del sistema immunitario dell'individuo si osserva dopo il secondo anno di vita, con una risposta adeguata anche nei confronti di antigeni polisaccaridici.

La decisione di iniziare le vaccinazioni dal 61° giorno di vita deriva dal fatto che i bambini, in questa fascia d'età, sono spesso colpiti in modo più grave e pertanto la scelta di vaccinarli nel primo anno di vita risponde ad esigenze di protezione precoce.

La scelta del momento in cui somministrare i vaccini non è arbitraria, ma basata sulla valutazione di alcuni fattori, quali la probabile esposizione al rischio di infezione, la protezione garantita dagli anticorpi di origine materna, il livello di maturazione del sistema immunitario che garantisca un'adeguata risposta anticorpale, il tutto al fine di fornire la protezione più efficace e precoce contro le specifiche malattie.

5

Se i vaccini sono sicuri, come mai lo Stato Italiano negli anni ha indennizzato decine di casi per "danni da vaccino"?

La normativa vigente stabilisce l'indennizzabilità di lesioni permanenti ed infermità legate alla somministrazione di prodotto biologici (tra i quali i vaccini) ed è stata introdotta quando erano stati da poco dismessi alcuni prodotti vaccinali oggi non più in commercio in Italia (antivaio-olo, antipolio orale), alla cui somministrazione potevano essere correlati eventi avversi gravi e potenzialmente invalidanti.

Tuttavia, il riconoscimento di tali indennizzi era spesso effettuato da commissioni mediche non sempre adeguatamente competenti in materia e in molti casi era corrisposto più per l'incapacità di dimostrarne con certezza l'innocuità, che per il ruolo causale accertato e non di rado anche senza evidenze scientifiche che ne dimostrassero il nesso di causalità.

6

Dopo una vaccinazione il bambino è contagioso?

La trasmissione del virus attenuato dal bambino vaccinato ai contatti familiari era un'evenienza possibile per la vaccinazione antipolio orale, che attualmente non viene più effettuata in Italia.

In quel caso, si prendevano le dovute precauzioni (ad esempio si consigliava alla nonna non vaccinata di lavarsi bene le mani dopo aver cambiato il bambino).

Per gli altri vaccini composti da virus vivi attenuati non sono state descritte trasmissioni sia a soggetti immunocompetenti che a contatti immunodepressi.

Quali sono i vaccini obbligatori e quali i raccomandati? Perché questa distinzione?

In Italia, le vaccinazioni per l'infanzia obbligatorie per legge, sono l'anti-difterica (Legge 6 giugno 1939, n° 891), l'antipoliomielitica (Legge 4 febbraio 1966, n° 51), l'antitetanica (Legge 5 marzo 1968, n° 292) ed infine l'antiepatite B (Legge 27 maggio 1991, n° 165). Le vaccinazioni contro pertosse, morbillo, parotite, rosolia, *Haemophilus influenzae b* (Hib), pneumococco e meningococco sono fortemente raccomandate e in molte regioni italiane offerte gratuitamente dal SSN.

Il ricorso all'obbligo di legge che oggi appare anacronistico, ha fornito all'epoca della sua introduzione lo strumento legale per garantire ad ogni persona il diritto alla prevenzione vaccinale gratuita, ma ha determinato una situazione di squilibrio poiché le vaccinazioni una volta definite come facoltative - oggi raccomandate - vengono percepite come meno importanti delle obbligatorie.

Per superare questa distinzione tutte le vaccinazioni (obbligatorie e raccomandate) sono state incluse nel vigente calendario vaccinale e, a prescindere dallo status giuridico, si predilige per tutte l'espressione "vaccinazioni fortemente indicate" o come è scritto nel piano piemontese di prevenzione vaccinale "prioritarie".

Quali sono i reali rischi da vaccinazione?

I vaccini sono tra i farmaci più sicuri che abbiamo a disposizione, poiché prima di essere messi in commercio devono superare stringenti vincoli di immunogenicità e massima sicurezza e sono periodicamente sottoposti a revisione. In particolare, per quanto riguarda la sicurezza, ogni volta che emerge l'ipotesi relativa ad un effetto collaterale importante, inizia una serie di studi epidemiologici che hanno lo scopo di verificare la fondatezza dell'ipotesi.

Naturalmente i vaccini, come tutti i farmaci, possono essere accompagnati da effetti collaterali. A parte le reazioni lievi come la febbre o l'irritabilità, sono pur raramente possibili convulsioni (peraltro in soggetti predisposti a convulsioni febbrili) e sono altresì descritte reazioni estremamente rare (dell'ordine di 1/1.000.000 di dosi somministrate), come le reazioni allergiche gravi (shock anafilattico): quest'ultimo compare in genere immediatamente o entro pochi minuti dalla vaccinazione ed è il motivo per cui si chiede agli accompagnatori di rimanere per almeno 15 minuti col bambino nella sala d'attesa. Può essere comunque risolto con la somministrazione di adrenalina sottocute, che deve essere disponibile in ogni ambulatorio vaccinale.

E' tuttavia necessario confrontare questi rischi con i rischi derivanti dalla

malattia: per esempio sia il morbillo che la pertosse sono causa di convulsioni con un'incidenza 1.000 volte superiore a quella osservata dopo la vaccinazione, con danni gravi e permanenti.

9

E' pericoloso vaccinare per molte malattie in un "colpo solo"?

La somministrazione di vaccini combinati e quella della co-somministrazione di più vaccini nel corso della stessa seduta sono state adottate da anni e gli studi effettuati non hanno evidenziato né modifiche dell'efficacia né della sicurezza.

Somministrare più vaccini nella stessa seduta facilita sia il Servizio di Sanità Pubblica nel programmare e pianificare gli appuntamenti, che la famiglia, evitando così una riduzione della compliance.

Inoltre, la diminuzione del numero di iniezioni (vaccini combinati) comporta una riduzione del disagio causato ai bambini.

10

I vaccini possono in qualche modo modificare il nostro DNA, attivare virus latenti, pro virus o determinare malattie croniche?

Nessuna vaccinazione è in grado di modificare in alcun modo il nostro patrimonio genetico, poiché i vaccini sono studiati per produrre una difesa immunitaria che passa anche attraverso una "memoria immunologica" fatta di piccole modificazioni del DNA dei linfociti B che servono a migliorare appunto la difesa specifica.

Sebbene oggi costituisca un argomento molto utilizzato da chi si oppone alle vaccinazioni, la riattivazione di virus latenti nel corpo non è mai stata correlata alle vaccinazioni. Non è mai stato neppure dimostrato da nessun studio che i vaccini composti da virus vivi attenuati siano in grado di determinare lo sviluppo di provirus che, in ultima analisi, contribuirebbero allo sviluppo di diabete, cancro o sclerosi multipla; non è mai stata infine segnalata in nessuna ricerca epidemiologica una correlazione tra vaccinazione e malattie croniche (diabete, cancro, sclerosi multipla, ecc.).

11

I vaccini sovraccaricano il sistema immunitario?

I bambini sono esposti quotidianamente a centinaia di antigeni respiratori o alimentari e il sistema immunitario non ha alcuna difficoltà a "gestire" questo bombardamento.

Le vaccinazioni non sovraccaricano il sistema immunitario di un bambino ma piuttosto ne rafforzano il suo sviluppo.

I vaccini raccomandati per l'infanzia occupano soltanto una minima par-

te della memoria del sistema immunitario. Inoltre la vaccinazione porta alla produzione di anticorpi solo contro alcuni antigeni dei virus o dei batteri, rendendo il sistema immunitario capace di rispondere in maniera efficace a tutti gli altri stimoli.

12

Esiste un rischio potenziale dei vaccini contenenti mercurio?

Nessuno studio ha mai dimostrato che gli additivi (adiuvanti e conservanti) alle dosi contenute nei vaccini possano determinare problemi di tossicità. La presenza del tiomersale nei vaccini pediatrici ha recentemente suscitato un notevole allarmismo, a causa della potenzialità tossica del mercurio contenuto in questo conservante: sebbene alle dosi contenute nei vaccini non sia mai stato evidenziato alcun effetto tossico, a scopo precauzionale il tiomersale è stato eliminato dai vaccini più comunemente utilizzati nella pratica pediatrica.

L'ipotesi che l'etilmercurio, metabolita del tiomersale, un conservante utilizzato nelle preparazioni vaccinali, possa essere dannoso per il sistema nervoso del bambino, è scaturita da alcuni studi sull'associazione tra possibili lievi difetti dello sviluppo neuropsicologico nei bambini e livelli di metilmercurio assunto dalle loro madri per una dieta ricca di pesce di grossa taglia in gravidanza.

Il mercurio è un elemento diffuso sulla terra, contenuto in acqua, terreno, piante e animali. Il metilmercurio, composto organico del mercurio, viene assunto dall'uomo soprattutto tramite gli alimenti di origine marina. L'etilmercurio derivato dal tiomersale contenuto nei vaccini è un composto differente dal metilmercurio, e diversi studi indicano che l'etilmercurio è eliminato più rapidamente dall'organismo umano e animale, ed è meno neurotossico.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, alla luce delle evidenze disponibili, ha concluso recentemente (2012) che non è necessario condurre ulteriori studi sull'argomento e che le evidenze disponibili sono sufficienti a supportare la sicurezza del tiomersale contenuto nei vaccini.

In ogni caso i vaccini attualmente disponibili non contengono tiomersale (e quindi non contengono mercurio). Da diversi anni il tiomersale non è più utilizzato come conservante, anche se la sua eliminazione è stata dettata dal principio di precauzione.

13

L'alluminio presente nei vaccini è pericoloso?

I sali di alluminio non sono eliminabili dai vaccini che attualmente li contengono, perché giocano un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria (sono adiuvanti).

Il contenuto di alluminio nei vaccini è dell'ordine di alcuni milligrammi, mentre ogni giorno ingeriamo con il cibo dai 5 ai 20 mg di alluminio, che è contenuto soprattutto nei vegetali e nel latte (sia materno che artificiale).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che nella popolazione generale non esiste alcun rischio sanitario in relazione all'assunzione di alluminio con i farmaci e con l'alimentazione; la tossicità da alluminio è riscontrabile solo nei lavoratori professionalmente esposti.

14

La formaldeide che si utilizza come inattivante è tossica?

Per la preparazione di alcuni vaccini la formaldeide è utilizzata come agente inattivante (per inattivare le tossine batteriche o i virus) e pertanto può essere presente in tracce nel vaccino.

Sono emersi alcuni dubbi sul suo utilizzo per la produzione di vaccini, perchè alte concentrazioni di formaldeide possono danneggiare il DNA e determinare mutazioni genetiche in colture di cellule.

Di fatto il nostro organismo produce naturalmente piccole quantità di formaldeide poiché fa parte del nostro normale metabolismo; nel sangue è presente una concentrazione "fisiologica" di formaldeide, non associata a esposizione esterna.

Quando un bambino è vaccinato la quantità somministrata è minima e sicuramente inferiore a quella presente nel sangue. Inoltre gli attuali vaccini (quali l'esavalente) non contengono formaldeide né altri conservanti precedentemente utilizzati nei prodotti biologici.

15

Il vaccino contro il morbillo è responsabile dell'autismo?

Lo studio del 1998 che ha lanciato l'allarme su una possibile associazione tra il vaccino contro morbillo-parotite-rosolia MPR e autismo è stato giudicato a posteriori gravemente fallace, tanto che l'articolo è stato ritirato dalla rivista che l'aveva pubblicato. L'ipotesi che la vaccinazione MPR possa essere associata ad autismo è stata sollevata dal gastroenterologo inglese Wakefield quando pubblicò su Lancet un articolo nel quale sosteneva che il vaccino, in particolare la componente antimorbillo, potesse causare infiammazione intestinale con aumento della permeabilità, passaggio in circolo di sostanze tossiche per l'encefalo e conseguente sviluppo di autismo.

Lo studio ha avuto una vasta risonanza nel mondo scientifico ed una notevole eco mediatica, ma numerose ricerche condotte in Europa e in USA in più di un decennio hanno valutato e rigettato l'ipotesi di una possibile relazione tra vaccinazione MPR ed autismo.

Nel 2004 il giornalista Brian Deer ha pubblicato sul Sunday Times un'inchiesta che faceva emergere come lo studio di Wakefield fosse distorto da interessi economici e che aveva falsificato i dati per supportare i risultati della ricerca.

Gli autori dello studio hanno firmato una dichiarazione con cui hanno ritirato le conclusioni del loro lavoro e l'ordine dei medici inglesi ha riconosciuto Wakefield colpevole di una trentina di capi d'accusa, tra cui disonestà e abuso di bambini con problemi di sviluppo. Di fronte alla dimostrazione della falsificazione dei dati utilizzati per lo studio, Lancet ha ritirato formalmente l'articolo e Wakefield è stato radiato dall'ordine dei medici inglese.

PS: nonostante tutto ciò, ancora oggi in aule di tribunali italiani sono accolti ricorsi di famiglie che attribuiscono l'autismo dei loro figli alla vaccinazione MPR e gli antivaccinatori cavalcano questa bufala come preclaro esempio di danno da vaccini. Tutti i bambini vengono vaccinati con MPR nel secondo anno di vita e l'autismo inizia a manifestarsi verso quell'età: ma questo fatto non è sufficiente a determinare un nesso di causalità fra i 2 eventi, come tutti gli studi recenti hanno dimostrato.

16

I vaccini possono provocare l'epilessia?

Le convulsioni (con o senza febbre) sono descritte tra gli eventi rari o molto rari dopo una vaccinazione. Va sottolineato che le convulsioni sono una manifestazione comune a diverse condizioni cliniche, mentre l'epilessia è una ben precisa entità. Nella letteratura scientifica non è mai stato messo in evidenza un rapporto causale tra somministrazione dei vaccini di routine e quadri clinici di epilessia.

Come già detto per l'autismo, occorre ricordare che l'epilessia si manifesta spesso nel primo anno di vita, stessa età in cui oltre il 95% dei bambini effettua il ciclo di base delle vaccinazioni: la coincidenza tra il primo episodio di convulsione e la vaccinazione potrebbe essere quindi erroneamente interpretata come un rapporto causa-effetto.

17

Il vaccino combinato contro difterite, tetano e pertosse è responsabile della SIDS (sindrome della morte in culla)?

Che la morte in culla sia causata dal vaccino difterite-tetano-pertosse cellulare è stata avanzata dalla dottoressa Schneiber, ricercatrice in micropaleontologia e una delle maggiori esponenti del movimento anti-vaccinazioni in Australia.

Il suo interesse per i vaccini risale al 1985 quando, nel testare uno strumento per monitorare la respirazione dei lattanti (chiamato cotwatch)

ideato e sviluppato dal marito, osservò dei periodi da lei definiti “stressing breathing” (distress respiratorio) in bambini che erano stati vaccinati pochi giorni prima con il vaccino DTP (difterite-tetano-pertosse); indicò quindi la vaccinazione con DTP come la causa della morte in culla. Il picco di incidenza della morte in culla è tra i 2 e i 4 mesi di età; questa è anche l'età in cui si iniziano a praticare le vaccinazioni, ma non esiste alcun nesso di causalità tra la somministrazione dei vaccini e la SIDS. In altre parole, esiste una coincidenza temporale tra vaccinazioni e SIDS, che si sarebbe verificata anche se non fossero state somministrate le vaccinazioni.

18

Il vaccino contro la pertosse è causa di encefalopatia?

Si ipotizzò una relazione tra vaccino DTP ed encefalopatia per la prima volta nel 1974, quando si utilizzavano vaccini a cellule intere antipertosse. In Gran Bretagna si aprirono una serie di discussioni sulla sicurezza del vaccino antipertosse e la copertura vaccinale per pertosse diminuì rapidamente, e 3 epidemie si susseguirono fino all'inizio degli anni 80. Uno studio caso-controllo suggerì in effetti una modesta associazione tra vaccino ed eventi neurologici permanenti classificabili come encefalite/encefalopatia che in termini assoluti era quantificabile in un danno neurologico permanente ogni 310.000 dosi.

Benché il rischio di encefalite in seguito alla vaccinazione contro la pertosse sia stato considerato biologicamente plausibile, nessuno studio successivo ha confermato l'esistenza di un'associazione causale; nonostante ciò, dalla metà degli anni 90 la maggior parte dei Paesi industrializzati ha optato per i vaccini acellulari contro la pertosse e di fatto le reazioni nevrassitiche dopo la vaccinazione si sono praticamente azzerate.

19

E' possibile che il virus SV40, trovato in alcuni vaccini antipolio tipo Salk, provochi il cancro?

E' stato dimostrato che nei criceti il virus SV40, dopo un periodo equivalente di 20 anni umani, provochi il cancro.

Anche se l'SV40 ha mostrato di avere proprietà biologiche compatibili con quelle di un virus cancerogeno, ad oggi non è stato univocamente chiarito il suo ruolo nella genesi dei tumori umani. In letteratura si trovano alcuni studi che indagano la relazione tra l'infezione da SV40 e il rischio di tumori in soggetti che hanno ricevuto il vaccino antipolio negli anni compresi tra il 1955 ed il 1963: nessuno studio ha fornito evidenze significative dell'aumento del rischio di cancro.

20

E' vero che l'immunità da vaccino è meno efficace di quella naturale?

Esistono quindi due aspetti: la protezione del singolo e la protezione della collettività tramite l'immunità di gruppo (detta anche immunità di gregge).

Per quanto riguarda la protezione del singolo individuo, è vero che alcune vaccinazioni producono una risposta immunitaria inferiore rispetto a quella indotta dalla malattia. Tuttavia questo inconveniente è compensato dal fatto che i programmi di vaccinazione estendono questa immunità a tutti i soggetti.

Infatti, nei Paesi in cui le strategie vaccinali sono state applicate con rigore e coerenza, le malattie prevenibili con la vaccinazione sono scomparse (polio e difterite in molti Paesi) o sono diventate molto rare.

Associando infatti la protezione contro la malattia ottenuta mediante la vaccinazione (protezione del singolo) e abbinando un'elevata percentuale di vaccinati (immunità di gregge), di solito intorno al 90% della popolazione, si ottiene come risultato l'eliminazione della malattia anche per quei soggetti che non hanno risposto alla vaccinazione, a seguito della scomparsa del blocco della circolazione dell'agente patogeno. In conclusione è sicuramente preferibile immunizzarsi attraverso la vaccinazione.

21

Le malattie infettive sono inventate dalle industrie farmaceutiche per vendere i vaccini?

Le malattie infettive hanno da sempre accompagnato l'uomo nella sua evoluzione; ne sono una testimonianza i geroglifici egizi che ritraggono soggetti affetti da poliomielite, i resti ossei compatibili con tubercolosi in alcuni reperti archeologici, la descrizione minuziosa che si ha delle malattie in alcuni antichi testi mesopotamici e nella bibbia, ecc. Leggendo un qualsiasi testo di storia della medicina risulta evidente che le malattie infettive esistono da quando esiste l'uomo.

I vaccini sono quindi il tentativo dell'uomo (peraltro in alcuni casi assolutamente riuscito, come per il vaiolo) di eliminare alcune malattie infettive (e non solo) che hanno da secoli o millenni accompagnato l'umanità dalla palafitta alle grandi metropoli.

22

I vaccini sono armi di distruzione di massa? Servono a iniettare microspie per controllarci?

In una società sana questa domanda non avrebbe trovato spazio in questo testo poiché è un'assurdità sia tecnica che teorica.

Le vere armi di distruzione di massa non sono i vaccini, ma purtroppo le

epidemie di malattie infettive che si generano a seguito di campagne belliche, guerre civili, malnutrizione, scarsa disponibilità economica e logistica per vaccinare la popolazione e potenzialmente, nelle nostre aree, dalle campagne di disinformazione antivaccinali. Inoltre non esiste una tecnologia così avanzata che possa portare allo sviluppo di microspie iniettabili attraverso un ago da siringa; e poi, che senso avrebbe continuare a iniettare microspie con le vaccinazioni successive?

I vaccini quindi sono prodotti e utilizzati proprio per contrastare le malattie e proteggere la popolazione sana attraverso un atto di prevenzione primaria.

23

Quanti bambini si ammalano ancora delle malattie per le quali si effettua l'esavalente nel primo anno di vita?

A oggi, grazie alle elevate coperture vaccinali raggiunte e mantenute nel tempo per le vaccinazioni del primo anno di vita, non si osservano casi di difterite (ultimo caso nel 1994), tetano (pochi casi e quasi sempre in anziani non vaccinati), poliomielite (l'Italia è stata dichiarata polio free nel 2002) e malattie invasive da *Haemophilus influenzae b*. I casi di epatite B sono nettamente diminuiti e nell'infanzia i pochi segnalati sono da riferirsi ad una trasmissione materno-infantile. Si registrano ancora salutarissimi casi di pertosse, considerata l'alta contagiosità della malattia, la relativamente breve durata della protezione anticorpale sia dopo la malattia che a seguito della vaccinazione, che non consente alle madri di trasmettere anticorpi protettivi al feto e soprattutto al neonato e al lattante prima della vaccinazione che deve essere effettuata a partire dal 61° giorno di vita, ma sono scomparse le tipiche epidemie che mietevano centinaia di vittime.

In epoca pre-vaccinale, la mortalità delle malattie per le quali si effettua la vaccinazione esavalente era la seguente: difterite (5%), poliomielite (2-5%), tetano (>50%), pertosse (1,3% nei neonati fino a 1 mese e 0,3% nei lattanti fino a 12 mesi), *Haemophilus influenzae* (10%). Per l'epatite B il rischio era costituito dalla cronicizzazione dell'infezione in più del 90% dei neonati, con possibile sviluppo di cirrosi e carcinoma epatico in età adulta.

24

Se un bambino è nato prematuro non si dovrebbe cominciare la vaccinazione più tardi?

I bambini prematuri presentano maggiori rischi di infezioni rispetto ai bambini nati al termine della gravidanza, perché il loro sistema immunitario è meno maturo. Infatti, il passaggio di anticorpi protettivi avviene

prevalentemente negli ultimi 3 mesi di gravidanza, per cui i prematuri ricevono meno anticorpi materni e questo aumenta il rischio di contrarre una malattia infettiva. Salvo specifiche indicazioni del neonatologo, è quindi mandatorio seguire il normale calendario vaccinale, rispettando scrupolosamente le date previste.

La scelta di curare il proprio figlio con l'omeopatia è incompatibile con la scelta di vaccinarlo?

L'omeopatia non è incompatibile con la medicina "convenzionale". L'Associazione Britannica di Omeopatia (British Homeopathic Association) e la Facoltà di Omeopatia (Faculty of Homoeopathy), due autorevoli istituzioni londinesi, che si occupano di formazione e attività scientifiche in campo omeopatico, hanno scritto la loro posizione ufficiale nei confronti delle vaccinazioni: *"Ove non vi siano controindicazioni di carattere medico, le vaccinazioni dovrebbero essere effettuate normalmente utilizzando vaccini testati e approvati in modo convenzionale"*.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) "What are some of the myths - and facts - about vaccination?", Aprile 2013.
- Vaccini: un vademecum contro la disinformazione - Le 58 domande che gli antivaccinisti pongono ai centri vaccinali.
- www.epicentro.iss.it
- www.vaccinarsi.org

GLOSSARIO

● **Adiuvante**

Una sostanza in grado di stimolare il sistema immunitario e di aumentare la risposta al vaccino, ma priva di proprietà antigeniche.

● **Ciclo di base/primario**

Programma iniziale di somministrazione di un vaccino, composto da due o più dosi in una determinata successione cronologica, al fine di ottimizzarne l'efficacia.

● **Conservante**

Una sostanza aggiunta ad un vaccino, allo scopo di mantenerne le caratteristiche chimiche, biologiche e la conservabilità.

● **Controindicazione**

E' una circostanza o una caratteristica individuale che sconsiglia la somministrazione di un vaccino.

● **Co-payment**

Contribuzione da parte del cittadino nel pagamento di un vaccino.

● **Copertura vaccinale**

Rapporto tra il numero di soggetti vaccinati e quello dei soggetti candidati alla vaccinazione.

● **DT**

Vaccino bivalente difterite-tetano.

● **dT**

Vaccino bivalente difterite-tetano per adolescenti ed adulti, che contiene dosi ridotte di tossoide difterico.

● **DTP**

Trivalente difterite-tetano-pertosse, attualmente non più commercializzato.

DTPa

Vaccino trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare.

dTpa

Trivalente difterite-tetano-pertosse acellulare per adolescenti ed adulti, che contiene dosi ridotte di tossoide difterico e di antigeni della pertosse.

Effetti collaterali

Effetti indesiderati che un vaccino può provocare dopo la sua somministrazione.

Efficacia

Capacità di un vaccino di prevenire l'acquisizione di un'infezione, una malattia o delle sue complicanze. Si misura a distanza di tempo dalla vaccinazione.

Esavalente

Vaccino difterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b, epatite B.

Eventi avversi

Qualsiasi manifestazione indesiderata correlabile causalmente ad una vaccinazione (detti altrimenti reazioni avverse).

HBV

Hepatitis B virus, virus dell'epatite B.

Hib

Haemophilus influenzae tipo b.

HPV

Human papillomavirus, papillomavirus umano.

Immunità di gregge/*herd immunity*

Protezione che si ottiene a seguito della vaccinazione di una parte significativa di una popolazione e garantisce una tutela anche agli individui che non hanno sviluppato l'immunità o non sono stati vaccinati.

● Immunogenicità

Capacità di un vaccino di stimolare una risposta immunitaria adeguata.

● IPV

Inactivated Polio Vaccine, vaccino antipolio inattivato o ucciso tipo Salk.

● Men B

Vaccino antimeningococco sierogruppo B.

● Men C

Vaccino antimeningococco sierogruppo C.

● Men Tetra

Vaccino antimeningococco tetravalente sierogruppi A, C, W-135, Y.

● MMR(V)/MPR(V)

Measles, mumps, rubella (varicella) vaccine, vaccino antimorbillo, parotite, rosolia (varicella).

● Offerta attiva/gratuita

La possibilità che il Sistema Sanitario, attraverso le strutture deputate, offra un vaccino con una campagna di prevenzione che viene sostenuta e promossa, a costo zero per il cittadino.

● OPV

Oral Polio Vaccine, vaccinazione antipolio orale tipo Sabin.

● PCV 7-valente

Pneumococcal Conjugate Vaccine, vaccino pneumococcico coniugato verso i sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23 F.

● PCV 13-valente

Pneumococcal Conjugate Vaccine, vaccino pneumococcico coniugato verso i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F.

● PPV 23-valente

Pneumococcal Conjugate Vaccine, vaccino pneumococcico coniugato verso i sierotipi 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.

Pentavalente

Vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, polio inattivato, *Haemophilus influenzae* tipo b.

Prevenzione primaria

Forma di prevenzione che si attua attraverso interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole.

Prevenzione secondaria

Si intende una diagnosi precoce di una patologia, permettendo così di intervenire precocemente sulla stessa, ma non evitando o riducendone la comparsa.

Prezzo di costo

Prezzo che il Servizio Sanitario paga per l'acquisto di un vaccino.

Reattogenicità

Capacità di indurre effetti collaterali e/o reazioni avverse.

Richiamo/booster

Vaccinazione che ha lo scopo di rafforzare uno stato immunitario già acquisito, mediante una o più dosi del medesimo vaccino precedentemente eseguite.

Schedula vaccinale

Piano che prevede una serie di vaccinazioni, in riferimento all'età e alle circostanze in cui i vaccini devono essere somministrati.

T

Vaccino antitetano.

Trasmissione orizzontale

Passaggio della malattia da un qualsiasi soggetto ad un altro. Può essere diretta (un ospite recettivo si infetta per contatto fisico con un ospite infetto oppure con suoi escreti) o indiretta (coinvolge un veicolo intermedio, animato o inanimato, che trasmette l'agente).

Trasmissione verticale

Passaggio della malattia da una generazione dell'ospite alla successiva,

attraverso l'infezione dell'embrione o del feto in utero. Secondo alcuni autori anche la trasmissione durante il parto o attraverso il latte sono da considerarsi verticali.

Vaccinazione contemporanea

Utilizzo di più vaccini, nella stessa seduta, in sedi di iniezione diverse.

Vaccinazioni prioritarie

Difronte alla confusione e all'incertezza sulla vecchia classificazione delle vaccinazioni in obbligatorie e raccomandate, si è preferito accorparle in questo termine "prioritarie" e differenziarle quindi da quelle "non prioritarie".

Vaccinazioni obbligatorie

In Italia le vaccinazioni obbligatorie sono l'antidifterica (Legge del 6 giugno 1939 n. 891 - Legge del 27 aprile 1981 n. 166), l'antitetanica (Legge del 20 marzo 1968 n. 419), l'antipolio (Legge del 4 febbraio 1966 n. 51) e l'anti-epatite B (Legge del 27 maggio 1991 n. 165). Si definiscono tuttora obbligatorie perché in passato si è inteso garantire il diritto alla prevenzione vaccinale per tutti i bambini nati in qualsiasi parte del nostro territorio, normandole con delle leggi.

Vaccinazioni raccomandate

Sono vaccinazioni che, a differenza delle obbligatorie, non hanno una specifica legge dello Stato che la norma, ma sono fortemente consigliate a tutta la popolazione dagli Enti regolatori nazionali e internazionali (al pari delle obbligatorie) e normate da documenti regionali che ne specificano l'applicazione.

Vaccino a virus uccisi

Vaccino composto da un virus che viene neutralizzato e ucciso attraverso processi fisici o chimici (ad esempio il vaccino antipolio tipo Salk).

Vaccino a virus vivi attenuati

Vaccino nel quale un virus vivo viene reso non patogeno mediante processi chimici o di altro genere, al fine di renderlo in grado di stimolare un'adeguata risposta immunitaria, senza provocare la malattia (ad esempio il vaccino antipolio tipo Sabin).

Vaccino combinato

Si tratta di un prodotto composto da due o più vaccini, per un'unica somministrazione. E' equivalente per sicurezza ed efficacia ai vaccini in formulazione singola.



Vaccino coniugato

Vaccino composto da un antigene (di solito un polisaccaride) legato chimicamente ad una proteina di trasporto che agisce con maggiore efficacia immunologica.

Vaccino polisaccaridico

Vaccino preparato con antigeni di superficie dei batteri, costituiti da polisaccaridi, che producono una risposta immunologica di non lunga durata.

Finito di stampare nel mese di Settembre 2014.

Sembra superfluo e scontato ricordare che il successo di qualsiasi iniziativa o campagna di prevenzione è rappresentato dal mancato verificarsi dell'evento a cui essa è specificatamente orientata.

Eppure, quando si parla di vaccinazioni, questo concetto basilare passa spesso in secondo piano e talvolta viene perfino sopraffatto da timori per lo più ingiustificati su potenziali danni e finte controindicazioni dei vaccini.

La Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale da sempre promuove le vaccinazioni schierandosi a fianco del pediatra, che svolge un ruolo insostituibile nel guidare le scelte dei genitori nell'interesse esclusivo della salute dei loro figli.

Questa pubblicazione intende offrire al medico e al pediatra in primis, uno strumento agile, aggiornato e di pronta consultazione nella sua attività quotidiana per mantenere viva l'attenzione nei confronti delle vaccinazioni attraverso quel supporto inconfutabile che è l'evidenza dei risultati scientifici e dei rilievi epidemiologici.