

## Epidemiologia delle malattie infettive

Branca della medicina che ha lo scopo di studiare la salute e le malattie in seno alle popolazioni, principalmente in relazione all'ambiente ed al modo di vita, al fine di individuare le cause determinanti le forme morbose, la frequenza e l'intensità con cui esse si manifestano e le condizioni che le ostacolano o le favoriscono. Lo studio della *epidemiologia* è alla base degli *interventi* di prevenzione.

I risultati degli studi epidemiologici vengono espressi sotto forma di tassi o quozienti, che considerano il numero dei casi osservati, la popolazione in cui si sono verificati ed il tempo di osservazione. Alcuni indici epidemiologici utilizzati frequentemente per descrivere l'andamento di una determinata *patologia* sono per esempi

<b>Morbidity</b>	Num. di malati / Popolazione x anno
<b>Mortality</b>	Num. di morti / Popolazione x anno
<b>Letality</b>	Num. di morti / Num. di malati x anno
<b>Incidenza</b>	Num. di nuovi casi di una malattia / Popolazione x anno
<b>Prevalenza</b>	Num. di casi totali di una malattia / Popolazione (in un certo momento)

In Natura esistono una grande quantità di organismi viventi di dimensioni microscopiche, detti *microrganismi*. Alcuni di questi sono in grado di provocare nell'uomo l'insorgenza di un gruppo di malattie definite *infettive*.

Si distinguono diversi tipi di microrganismi, sulla base dei rapporti che questi contraggono con l'ospite:

Saprofiti o Commensali: microrganismi che vivono e si moltiplicano a contatto con l'ospite senza provocare danni; anzi, a volte si può instaurare un rapporto di reciproco beneficio.

Patogeni: microrganismi che tendono a provocare malattia.

Opportunisti: microrganismi normalmente innocui, ma in grado di provocare malattie, anche gravi, in seguito ad un indebolimento delle difese dell'organismo. Non sempre il contatto con un microrganismo porta allo sviluppo di una malattia; si possono infatti

verificare diverse situazioni in base al rapporto che si viene a creare tra l'aggressività del microrganismo e le capacità di difesa dell'ospite.

Potremo quindi avere:

**Infezione asintomatica:** il microrganismo è capace di penetrare e moltiplicarsi nell'ospite, ma tra essi si crea una situazione di equilibrio, per cui non si ha comparsa di malattia; il soggetto spesso non è consapevole dell'avvenuta infezione.

**Malattia infettiva:** il microrganismo supera le difese dell'ospite e riesce a provocare un danno, causando la comparsa di sintomi clinici, e cioè di malattia. L'aggressività del microrganismo dipende da vari fattori:

Invasività: capacità di penetrare nell'ospite;

Virulenza: capacità di moltiplicarsi nell'ospite e di creare un danno, in modo diretto oppure tramite la produzione di sostanze tossiche (tossine);

Carica infettante: quantità di microrganismi che riescono a penetrare nell'ospite.

Le difese dell'ospite sono principalmente costituite da:

Difese aspecifiche (barriere anatomico - funzionali):

- integrità della cute
- sostanze battericide presenti nei fluidi corporei (es. lisozima)
- acidità del succo gastrico

Difese specifiche: rappresentate dal Sistema Immunitario, composto da gruppi di cellule in grado di riconoscere le sostanze estranee all'organismo e di reagire contro di queste, tramite l'azione diretta di particolari cellule e la produzione di anticorpi. Le difese immunitarie sono caratterizzate dalla capacità di memorizzare l'avvenuto contatto con un determinato microrganismo, per cui, nel caso di un secondo contatto, la risposta difensiva sarà rapida e immediata. Si parla in questo caso di immunizzazione.

Pertanto, nei confronti di un determinato microrganismo ogni individuo può presentarsi come:

immune, quando è protetto dall'infezione in seguito ad un precedente contatto con lo stesso agente patogeno o dopo una vaccinazione;

recettivo, quando non è mai venuto a contatto e non è mai stato vaccinato contro quell'agente patogeno; in questo caso può contrarre la malattia

Anche se non mancano esempi di studi epidemiologici compiuti in un passato ormai lontano, l'epidemiologia può essere senz'altro ritenuta scienza medica giovane. Nel campo della medicina umana l'epidemiologia è considerata scienza a sé stante da alcuni decenni; ancor più recente è l'acquisizione di una «mentalità epidemiologica» in

medicina veterinaria. Si parla qui di «mentalità» o di «approccio» epidemiologico poiché non è facile stabilire la vera natura dell'epidemiologia, cioè si tratti di disciplina o teoria o di metodologia o addirittura di ideologia. In effetti, come si vedrà in seguito, l'epidemiologia spazia in diversi campi dello scibile umano, adottando anche schemi derivati dal settore logico-filosofico (per esempio le regole del filosofo John Stuart Mill riguardo alle cause di malattia).

Uno dei più famosi studi del passato, impostato - in buona sostanza - con metodo epidemiologico razionale ancor oggi valido, è quello compiuto dal dottor J. Snow (raffigurato nel ritratto a lato), un medico ostetrico che ottenne popolarità attorno alla metà del XIX secolo per aver per primo utilizzato l'anestesia durante gli interventi chirurgici. Egli fu pioniere anche nel campo delle malattie trasmissibili, come dimostrano gli studi eseguiti a Londra in occasione di due focolai di colera. Tali studi sono universalmente riconosciuti come un "classico" nella storia dell'epidemiologia, per l'ingegnosità delle osservazioni e per la modernità dell'impostazione metodologica. Essi vengono qui sommariamente riassunti nei punti essenziali.

## Il colera a Londra

Il momento storico corrisponde alla metà del XIX secolo, prima del "periodo d'oro" della Microbiologia (1879-1900), prima che i batteri venissero riconosciuti come agenti di malattia e prima della "scoperta" dell'agente del colera dell'uomo (un batterio oggi denominato *Vibrio cholerae*). In quel periodo il colera compariva regolarmente in Europa, causando elevata mortalità oltre a drammatici problemi sociali. Nonostante le conoscenze mediche a quel tempo fossero assai più limitate di quelle odierne, era tuttavia noto che:

- la principale manifestazione clinica era la diarrea acquosa profusa; venivano spesso coinvolti interi nuclei familiari;
- la malattia colpiva raramente medici e infermiere, benché essi fossero a costante contatto con ammalati; ciò contrastava con la visione corrente secondo cui le malattie contagiose venivano contratte attraverso l'inalazione di "miasmi" o "esalazioni" provenienti dagli individui affetti. La prima epidemia di colera: 1848-49

Dopo una violenta epidemia nel 1832, lo spettro del colera ricomparve a Londra nel 1848, provocando oltre 15.000 morti. Vennero colpite soprattutto le persone che abitavano nelle povere case situate al di sotto del livello del Tamigi, lungo le banchine del fiume. La malattia colpì con violenza i quartieri londinesi situati a sud del Tamigi, ed in particolare - così notò Snow - quelli serviti da due Società di approvvigionamento idrico: la "*Southwark & Vauxhall Water Company*" e la "*Lambeth Water Company*". L'acqua distribuita da entrambe le società veniva prelevata direttamente dal fiume, in una zona prossima al centro della città.

Vale la pena di ricordare che in quel periodo erano già relativamente diffusi nella città i servizi igienici dotati di acqua corrente, e che fin dal 1830 erano stati messi in

funzione i primi impianti fognari. L'acqua veniva portata alle abitazioni attraverso una fitta rete gestita da alcune aziende private. Ogni azienda ampliava a propria discrezione la propria rete, anche in concorrenza con altre aziende, e quindi si era venuta a creare una sovrapposizione di reti idriche tale che lo stesso quartiere, od anche lo stesso edificio, era sovente servito da due o più società.

Durante l'epidemia, Snow lavorò intensamente a raccogliere dati ed osservazioni riguardanti soprattutto le abitudini di coloro che erano stati colpiti e di quelli che erano rimasti sani, e continuò la raccolta *retrospettiva* dei dati anche dopo *l'estinzione dell'epidemia*. In base alle informazioni raccolte, Snow fu in grado di avanzare le seguenti ipotesi, per quel tempo molto innovative se non addirittura rivoluzionarie:

- il colera veniva certamente trasmesso dagli individui ammalati a quelli sani;
- la trasmissione doveva avvenire attraverso un qualche "veleno" (*poison*) che era in grado di "moltiplicarsi" nell'individuo ammalato;
- il "veleno" poteva essere portato attraverso qualche via, e quindi provocare malattia a distanza; cioè, non era necessario avere uno stretto contatto con l'ammalato né tantomeno inalare le sue "emanazioni";
- il "veleno" doveva essere introdotto nell'organismo per *ingestione* di qualche sostanza, cioè per via digerente, e non per altra via, essendo la diarrea la prima e principale manifestazione della malattia; l'acqua potabile rappresentava la peculiare, ma non esclusiva, via di diffusione del "veleno" alle persone sane.

Snow anticipava di 32 anni la "scoperta" del batterio agente del colera (*Vibrio cholerae*) e di un decennio la dimostrazione, avvenuta ad opera di Pasteur, che organismi viventi microscopici sono causa di epidemie. Inoltre, la teoria di Snow contrastava con quella corrente all'epoca, secondo la quale le malattie venivano trasmesse dall'inalazione di esalazioni (miasmi). Ecco perché le ipotesi di Snow vennero accolte freddamente dal mondo scientifico e caddero nel vuoto, alla stregua della miriade di idee disparate, e per lo più prive di fondamento scientifico, che a quel tempo si propagavano in occasione di ogni epidemia di colera.

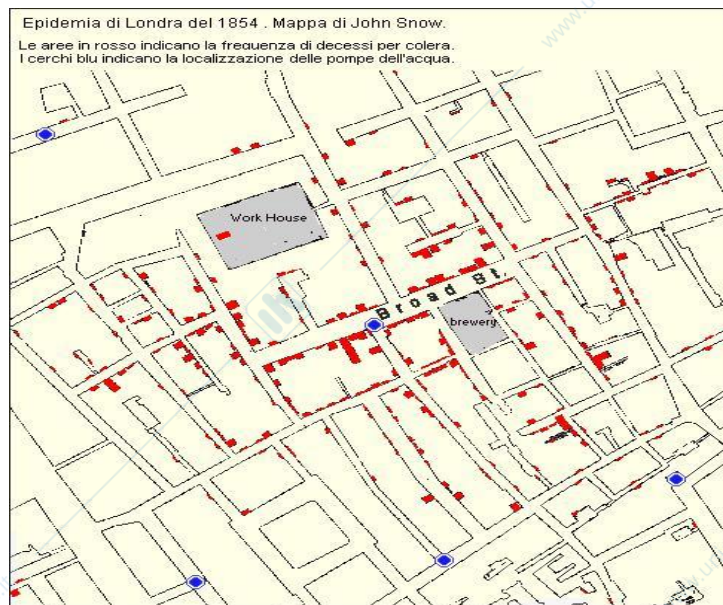
### **La seconda epidemia di colera: 1853-54**

Fra il 1849 ed il 1853 a Londra non vennero segnalati casi di colera. In questo periodo, una delle due società dell'acqua (la *Lambeth*) ristrutturò gli impianti, spostando a monte della città il punto di rifornimento dell'acqua. L'altra società (*Southwark & Vauxhall*) continuò a prelevare l'acqua dal tratto di fiume nella *City*. Nell'estate del 1853 il colera riesplse; anche questa volta, la maggiore frequenza di casi di malattia si ebbe a sud del Tamigi. Snow si mise nuovamente all'opera, raccogliendo ancora i dati riguardanti la mortalità in rapporto alla Società fornitrice dell'acqua. Lo studio venne ampliato attraverso l'ottenimento - dal "*General Registrar Office*" - dei dati sul numero di abitazioni servite da una o l'altra delle società dell'acqua.

I suddetti dati, insieme ad altri (come, ad esempio, quelli riguardanti il numero di *persone* servite dalle Società fornitrici di acqua e la relativa mortalità per colera), e pur

tenuto conto delle sovrapposizioni degli acquedotti, dimostravano con sufficiente chiarezza - secondo Snow - che l'acqua *Southwark & Vauxhall* era una causa importante della malattia. Questa ipotesi era confortata anche dal fatto che la mortalità nelle abitazioni servite dalla *Lambeth*, a motivo dello spostamento a monte del punto di raccolta dell'acqua, era diminuita rispetto alla precedente epidemia.

Nella tarda estate dello stesso anno il colera continuava a colpire con durezza, ed in particolare si verificò una grave epidemia fra Broad Street e Cambridge Street, proprio nella zona ove Snow risiedeva (corrispondente all'odierno, centralissimo quartiere di Soho). Questa epidemia, la cui storia è divenuta leggendaria, venne studiata da Snow ancor più meticolosamente, e venne anche preparata una mappa della zona, in cui erano riportati graficamente sia i decessi che la localizzazione delle pompe pubbliche per l'acqua.



Dall'esame della mappa, era evidente che i casi erano incentrati attorno alla pompa pubblica di Broad Street (figura), da cui sgorgava acqua della *Southwark & Vauxhall*. Snow, di fronte ad una assemblea di increduli ma preoccupati ufficiali governativi, chiese ed ottenne che la maniglia della pompa di Broad Street fosse rimossa. A partire da quel giorno, i casi di malattia in quella zona continuarono a diminuire, ed in pochi giorni la malattia si esaurì. Oggi nelle vicinanze del luogo dove era collocata la pompa si trova un pub ("*John Snow Pub*") nel quale è conservata la maniglia originale (o almeno così si dice) della pompa di Broad Street. Un elemento importante nel lavoro sistematico di Snow è rappresentato dalla applicazione del principio di falsificazione dell'ipotesi proprio del *metodo scientifico* moderno. Infatti, egli attuò una minuziosa e sistematica ricerca ed analisi di casi che sembravano contraddire la teoria dell'origine idrica della malattia. Ecco alcuni esempi emblematici, tratti dal lavoro originale di Snow:

Ancor prima di "scoprire" l'esistenza del batterio che causa il colera, l'acqua era stata individuata come fattore importante nella trasmissione della malattia. Su questa base, lo stesso Snow fissò alcune regole di comportamento che, nelle epidemie successive, si rivelarono efficaci nel ridurre il contagio e che, nella loro semplicità, sono ancor oggi valide. Nelle parole originali di Snow, le regole dettavano che:

*"tutti coloro che si occupano degli ammalati devono osservare le più strette norme di pulizia; nella stanza dove è presente un paziente, dovrebbe essere disponibile un catino, acqua ed asciugamani, da usare con frequenza e soprattutto prima di toccare il cibo; in attesa di essere lavati, gli indumenti del malato dovrebbero tenuti essere immersi in acqua per evitare l'essiccamento delle feci ed il loro dissolvimento in polvere. Il materasso e tutto ciò che non può essere lavato dovrebbe essere esposto per un certo tempo ad una temperatura superiore a 212 gradi Fahrenheit [100 gradi centigradi] o superiore; occorre fare attenzione all'acqua da bere o utilizzata per la preparazione dei cibi; essa non deve essere contaminata da scarichi o fogne; l'acqua di provenienza sospetta dovrebbe essere bollita e, se possibile, filtrata; quando il colera è presente nelle vicinanze, tutte le provviste portate in casa dovrebbero essere lavate con acqua e portate a temperatura di 212° F; se compare un caso di colera o di altra malattia trasmissibile fra le persone che vivono nella stessa stanza, il malato dovrebbe essere portato in un altro luogo ed accudito soltanto dalle persone indispensabili; poiché è impossibile effettuare una pulizia delle miniere, o installarvi servizi igienici e mezzi per consumare il pasto in buone condizioni igieniche, il tempo di lavoro dovrebbe essere suddiviso in periodi di 4 ore anziché di 8, in modo che i minatori possano consumare il pasto a casa; la gente non dovrebbe essere tenuta all'oscuro della trasmissibilità del colera nell'intento di evitare il panico o l'abbandono dei malati (...); alloggi adeguati dovrebbero essere messi a disposizione dei senza-casa e dei poveri; le persone, e specialmente le navi, provenienti da località infette dovrebbero essere sottoposti ad un periodo di isolamento; nel caso del colera, non è necessario che questo periodo sia di lunga durata."*

## Il lavoro di Snow rivisitato nel XXI secolo

Una prima osservazione riguarda la fortunata circostanza di studiare aree servite contemporaneamente da reti idriche di due o più compagnie.

Ad un esame superficiale questa situazione potrebbe sembrare negativa ai fini dell'ottenimento di risultati facilmente interpretabili: infatti, si potrebbe pensare che sia più facile evidenziare differenze fra interi quartieri serviti da acqua "buona" ed altri serviti da acqua "cattiva". Non va tuttavia dimenticato che Snow disponeva di dati certi riguardo al tipo di acqua utilizzata dalle singole famiglie, e quindi la sovrapposizione degli acquedotti risultò poco influente; anzi, questa situazione apportò l'incommensurabile vantaggio di ridurre o annullare tutti quei fattori detti di "confondimento" (*confounders*) come ad esempio: la classe sociale, la dimensione degli alloggi, il numero di abitanti, il tipo di alimentazione, il regime igienico ecc.. Tutti questi fattori sicuramente avrebbero giocato un ruolo importante se i raffronti fossero stati compiuti su quartieri diversi. Così, venne azzerato anche il fattore "altezza sul fiume" che alcuni ritenevano associato alla causa del colera.

Altri elementi che giocarono a favore di Snow sono da ricercare nei caratteri clinici della malattia: il colera è di facile diagnosi (quindi tutti i casi vennero individuati facilmente), ed induce sintomi così evidenti che è altamente improbabile che si

potesse nascondere un caso (il colera era - ed è - malattia soggetta a denuncia obbligatoria alle Autorità).

Inoltre, l'associazione fra acqua e colera nell'epidemia del 1854 risultò molto forte, nel senso che il rischio di morire per colera nelle abitazioni servite dalla *Southwark Vauxhall* era 8.4 volte superiore rispetto alle abitazioni servite dalla *Lambeth*.

La "reversibilità", che oggi è riconosciuta come importante criterio per verificare l'esistenza di un rapporto causa-effetto, venne dimostrata da Snow mettendo a raffronto l'epidemia del 1849 con quella del 1854. Nel tempo intercorrente fra le due epidemie, la *Lambeth* spostò a monte il punto di prelievo dell'acqua, e ciò permise a Snow di verificare il logico principio secondo cui "l'eliminazione di una causa induce una diminuzione dei casi di malattia".

Infine, la rimozione della leva della pompa di Broad Street deve essere visto più come un aneddoto storico che come un provvedimento risolutivo. Infatti, quando la leva venne rimossa, l'epidemia si stava già esaurendo spontaneamente (vedi grafico sottostante) perchè la popolazione si era allontanata ed erano rimasti pochi individui suscettibili, e ciò aveva portato alla riduzione della contaminazione ambientale da parte del bacillo del colera.

#### Decessi per colera nelle vicinanze di Broad St.



Applicando le odierne conoscenze ed i recenti metodi di studio, lo studio di Snow può - ovviamente - essere criticato sotto diversi aspetti. Tuttavia, l'approccio epidemiologico allo studio del problema adottato da Snow resta ancora, a distanza di oltre 150 anni, di una modernità impressionante, così come stupefacente appare la precisione dei rimedi proposti.

## BIOLOGIA DELLE MALATTIE INFETTIVE

Un individuo sano vive in armonia con la flora microbica che lo aiuta a proteggersi dall'invasione degli agenti patogeni, microrganismi che di solito hanno la capacità di causare malattie. I microrganismi colonizzano siti corporei secondo un fenomeno noto come tropismo tissutale in cui alcuni tessuti sono colonizzati altri no. La flora microbica comprende la normale **flora residente** che si trova regolarmente e si ricostituisce prontamente se attaccata e la **flora transitoria** che può colonizzare l'ospite per ore o per settimane ma che non si stabilisce in maniera permanente. I batteri e i funghi rappresentano la maggior parte della flora commensale e simbiotica.

Le specie che costituiscono la flora normale sono influenzate da molti fattori (p. es., dieta, igiene, condizioni sanitarie, inquinamento dell'aria). Per esempio, i lattobacilli sono dei comuni organismi intestinali commensali frequenti nei soggetti con un alto consumo di latticini; l'*Haemophilus influenzae* colonizza l'albero tracheobronchiale nei pazienti che presentano malattia polmonare cronica ostruttiva (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD).

I microrganismi patogeni possono a volte far parte della flora normale. I microrganismi che fanno parte della flora normale possono essere causa di malattia specialmente nei pazienti le cui barriere difensive siano alterate.

### MECCANISMI DI DIFESA DELL'OSPITE

Le difese dell'ospite sono importanti nel determinare l'eventuale attecchimento dell'infezione. I meccanismi di difesa includono le barriere naturali (p. es., la cute e le mucose) le risposte immuni aspecifiche (p. es., cellule fagocitarie [neutrofili, macrofagi] e i loro prodotti); e le risposte immuni specifiche (p. es., anticorpi).

### BARRIERE NATURALI

La **cute** è in grado di impedire in modo efficace l'invasione da parte di microrganismi a meno che non presenti soluzioni di continuità (p. es., lesioni, traumi, cateteri EV, incisioni chirurgiche o morsi di insetti). Tuttavia ci sono delle eccezioni, come nel caso del papilloma virus umano, l'agente causale della condilomatosi, che può invadere la cute sana. Alcuni parassiti possono penetrare la cute sana (p. es., *Schistosoma mansoni*, *Strongyloides stercoralis*); non ci sono batteri noti per essere in grado di fare ciò.

Le mucose che sono bagnate da secrezioni con proprietà antimicrobiche, p. es., il muco cervicale, il liquido prostatico e le lacrime, contengono il lisozima che divide il legame b-[1,4]N-acetilglucosaminico dell'acido muramico nelle pareti delle cellule batteriche, specialmente nei microrganismi gram +, fornendo barriere efficaci.

Anche le secrezioni locali contengono immunoglobuline, principalmente di tipo IgG e di tipo secretorio IgA, che agiscono principalmente bloccando l'adesione dei microrganismi alle cellule ospiti.

**Nell'apparato respiratorio**, i microrganismi inalati devono superare il sistema filtrante delle vie respiratorie superiori e dell'albero tracheobronchiale. Se il microrganismo invasore raggiunge l'albero tracheobronchiale, l'epitelio mucociliare lo trasporta via dal polmone. Anche la tosse contribuisce a rimuovere il microrganismo. Se il microrganismo raggiunge gli alveoli, viene inglobato dai macrofagi alveolari e dagli istiociti tissutali; con l'infiammazione del polmone essi ricevono il supporto dei neutrofili e dei monociti, con ancora maggiore efficienza una volta che i meccanismi immunitari (p. es., le opsonine) si rendono palesi. Tuttavia, questi meccanismi difensivi possono essere neutralizzati in presenza di una gran quantità di microrganismi o se la loro efficienza è compromessa a causa degli agenti inquinanti dell'aria (p. es., il fumo di sigaretta), di supporti ventilatori meccanici o della tracheostomia.

**Nel tratto Gastro Intestinale** il pH acido dello stomaco e l'attività antibatterica degli enzimi pancreatici, della bile e delle secrezioni intestinali, agiscono da barriere naturali. La peristalsi e la desquamazione fisiologica delle cellule epiteliali contribuiscono a rimuovere i microrganismi pericolosi dal tratto gastro-intestinale. Il rallentamento farmacologico della peristalsi tramite la belladonna o gli alcaloidi dell'oppio rallenta la rimozione di alcuni patogeni e prolunga alcune patologie, come nel caso della shigellosi sintomatica. I pazienti con meccanismi di difesa alterati possono essere predisposti a particolari infezioni; p. es., i pazienti con acloridria sono particolarmente sensibili alla salmonellosi o alla TBC. La competizione tra i batteri della flora intestinale normale svolge un ruolo importante di protezione; l'alterazione di questa flora da parte degli antibiotici può portare a una crescita eccessiva di microrganismi intrinsecamente patogeni (p. es., *Salmonella typhimurium*) o alla sovrainfezione con microrganismi di solito commensali (p. es., *Candida albicans*).

## RISPOSTE IMMUNITARIE ASPECIFICHE

La **produzione di citochine**, principalmente ad opera dei macrofagi e dei linfociti attivati, serve da preludio alle risposte immunitarie specifiche. Queste citochine infiammatorie (interleuchina-1, interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale, interferon-g) mediano una fase acuta della risposta dell'ospite che non è specifica dell'Ag ma notevolmente consistente, sviluppandosi indipendentemente dalla natura locale e sistemica del microrganismo scatenante. La febbre è il segnale più ovvio della fase acuta della risposta; inoltre, il numero totale dei neutrofili e il numero totale dei neutrofili immaturi in circolazione aumentano come risultato degli effetti delle citochine sul midollo osseo. La replicazione e la differenziazione del midollo osseo verso le forme mature di neutrofili sono aumentati dal fattore stimolante i macrofagi e dal

fattore stimolante i granulociti. Le cellule endoteliali producono quote elevate di interleuchina-8, un importante mediatore di localizzazione dei neutrofili.

La **risposta infiammatoria** dirige le componenti del sistema immunitario verso i siti delle lesioni o delle infezioni e si manifesta con un aumento dell'irrorazione sanguigna e della permeabilità vascolare, consentendo ai peptidi chemiotattici e alle cellule neutrofile e mononucleari di lasciare il compartimento intravascolare. I microrganismi sono inglobati dalle cellule fagocitarie (p. es., neutrofili o macrofagi) nel tentativo di contenere l'infezione in un piccolo spazio tissutale. La risposta comprende l'attrazione dei fagociti in un gradiente chemiotattico di prodotti microbici, il movimento del fagocita verso il sito infiammatorio e il contatto con il microrganismo, la fagocitosi (ingestione) del microrganismo, lo sviluppo di una reazione ossidativa diretta verso il microrganismo, la fusione del fagosoma e del lisosoma con degranolazione lisosomiale e conseguente morte e degradazione del microrganismo. Quando i difetti di tipo quantitativo o qualitativo della funzionalità dei neutrofili danno come risultato un'infezione, questa è di solito prolungata e tendente alla recidiva e risponde lentamente agli antibiotici. Gli stafilococchi, i germi gram - e i funghi costituiscono i patogeni usualmente responsabili di questo tipo di infezioni.

### **RISPOSTE IMMUNITARIE SPECIFICHE**

Una volta infettato, l'ospite può produrre una varietà di Ac in risposta a specifici Ag microbici. Gli anticorpi, glicoproteine complesse note come immunoglobuline, si legano a specifici determinanti antigenici e suscitano una reazione biologica nell'ospite. Dopo essersi legati agli Ag, gli Ac arruolano le cellule effettrici dell'ospite, attivano il sistema del complemento o fanno entrambe le cose per contribuire a eliminare il microrganismo infettante. Il sistema del complemento provoca la lisi delle cellule microbiche distruggendo le pareti delle cellule, di solito attraverso la via classica congiuntamente all'immunità specifica. Il complemento può anche essere attivato sulla superficie di alcuni microrganismi attraverso la via alternativa. Inoltre, gli Ac specifici possono promuovere il rilascio di sostanze note come opsonine (p. es., la proteina complementare C3b) sulla superficie dei microrganismi, le quali contribuiranno alla loro distruzione dopo la fagocitosi. L'opsonizzazione è importante per l'eliminazione dei microrganismi capsulati, quali gli pneumococchi e i meningococchi; il suo fallimento può condurre a un aumento dell'incidenza o a un'aumentata gravità dell'infezione causata da questi microrganismi.

### **Trasmissione delle malattie infettive**

Via di eliminazione Rappresenta la via attraverso la quale un *organismo* infetto elimina i microrganismi. La corretta conoscenza delle vie di eliminazione per le diverse patologie infettive è fondamentale per una adeguata prevenzione del contagio. I microrganismi vengono solitamente eliminati attraverso secrezioni ed escrezioni, per cui vi sono varie vie attraverso le quali questi possono essere trasmessi dal *portatore* ad un individuo sano.

Le malattie si trasmettono sostanzialmente:

- per via aerea
- per via parenterale
- per via oro fecale o feco orale
- per via verticale
- attraverso veicoli
- attraverso vettori

La trasmissione di una malattia infettiva richiede il passaggio di un agente infettante da una sorgente di infezione ad uno o più individui recettivi, cioè in grado di contrarre l'infezione. Questo passaggio avviene con modalità che possono essere differenti a secondo del tipo di microrganismo e della sua diffusione ambientale.

**ESEMPI:**

Malattie trasmissibili per via aerea: parlando, starnutando o tossendo possono essere eliminati da un soggetto infetto minuscole goccioline che oltre a contenere muco possono contenere anche microrganismi patogeni.

Alcuni esempi di malattie infettive trasmesse per via aerea:

Influenza: la trasmissione avviene per contatto diretto con goccioline espulse con la tosse, lo starnuto e parlando (ma anche attraverso oggetti contaminati con le secrezioni delle vie respiratorie)

Varicella: da persona a persona per contatto diretto con il liquido delle vescicole o con le secrezioni del tratto respiratorio di persone infette. La trasmissione può avvenire per via indiretta attraverso oggetti contaminati di fresco. La varicella è una delle malattie infettive più contagiose, particolarmente nei primi stadi della eruzione.

Malattie a trasmissione oro-fecale: attraverso la cavità orale possono penetrare nell'uomo microrganismi patogeni veicolati con gli alimenti o portati alla bocca con le mani o con oggetti contaminati.

Alcuni esempi di malattie infettive trasmesse per via enterica

Salmonellosi: attraverso acqua e cibi (frutti di mare, carne, verdure crude, latte, latticini) contaminati da feci e urine di pazienti e portatori

Epatite A: attraverso l'uso di acqua o cibi contaminati (soprattutto verdure, molluschi e frutti di mare ingeriti crudi), ma anche per contatto diretto tra persona e persona.

Malattie a trasmissione parenterale: sono infezioni che si trasmettono per lo più per contatto diretto da uomo a uomo, le più frequenti modalità di contatto sono: Rapporti sessuali, Passaggio di sangue o altro materiale infetto, Incidenti (emotrasfusione, punture accidentali, uso promiscuo di siringhe, ecc...)

Epatite B: il virus è stato identificato in tutti i liquidi organici ma la sua infettività è stata dimostrata soltanto nel sangue, nella saliva, nello sperma e nel secreto vaginale. La trasmissione avviene quindi per via sessuale (la trasmissione da uomo infetto a donna è 3 volte più efficiente di quella da donna infetta a uomo), ma anche per via verticale e

attraverso la via parenterale (scambio di siringhe infette nei tossicodipendenti, trasfusioni di sangue infetto, utilizzo di rasoi, forbicine ecc.).

Trasmissione attraverso veicoli: I veicoli (da NON confondere con le sorgenti di infezione) sono gli oggetti inanimati che trasportano l'agente patogeno. L'acqua è, ad esempio, uno dei principali veicoli di molte malattie enteriche, quali le salmonellosi, il colera, e così via, che per lo più si manifestano con il sintomo della diarrea.

Si può quindi descrivere la cosiddetta **catena del contagio**:

**Serbatoio di infezione:**

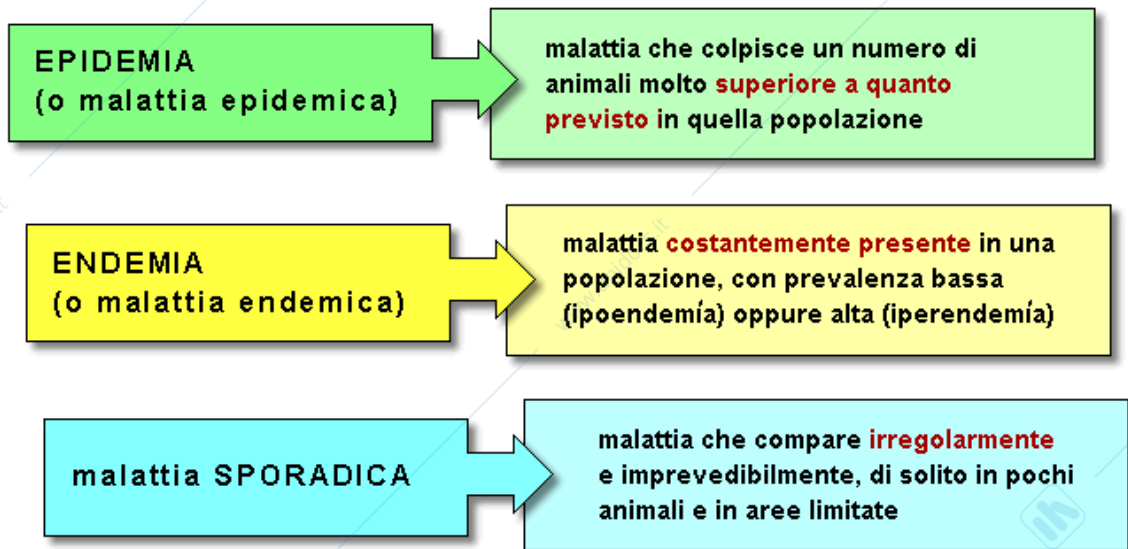
E' costituito dall'organismo, animale o vegetale, o dall'ambiente nel quale il microorganismo abitualmente vive e si moltiplica;

**Sorgente o fonte di infezione:**

Nel caso specifico rappresenta l'origine dell'infezione che ha consentito la trasmissione del microorganismo dal serbatoio di infezione ad un soggetto recettivo

## MODALITA' DI INSORGENZA DELLE MALATTIE INFETTIVE NELLA POPOLAZIONE

Le malattie infettive si presentano nella popolazione in tre maniere:



### EPIDEMIA

**Più casi di malattia (aventi la stessa origine) nella stessa popolazione o nello stesso gruppo di individui entro un breve periodo di tempo.**

Una malattia epidemica (o "epidemia" o "epizootia") è una malattia che interessa un numero di individui nettamente superiori a quanto ci si sarebbe atteso in quel periodo di tempo in quella zona.

Il numero di casi necessario a dar luogo ad una epidemia dipende da numerose variabili, fra cui le più importanti sono:

- il tipo di agente,
- il tipo di popolazione,
- il periodo di tempo considerato (es. stagione).

In base a ciò si comprende come non sia indispensabile un numero rilevante di casi per dar luogo ad una epidemia.

**ESEMPIO 1:** In Emilia Romagna da anni non si osservano casi di rabbia, né negli animali né nell'uomo. Pertanto, la comparsa di un numero anche limitatissimo di casi è definibile "epidemia". Tuttavia, secondo alcuni autori, un evento di questo tipo

potrebbe essere definito anche come "focolaio" anche se è meglio riversare questo termine ai casi di malattia fra loro correlati e che si verificano in un'area geografica molto limitata

**ESEMPIO 2:** Nel 1995 si è verificata in Colombia la prima epidemia, dopo 22 anni, di una grave malattia virale trasmissibile dall'animale all'uomo: l'encefalite equina venezuelana. Vi furono 75000 casi di malattia nell'uomo, con 300 decessi; inoltre, si stima che, fra i 50000 equini della regione La Guajira, si sia verificata una mortalità superiore al 7%. Uno dei determinanti dell'epidemia è stato attribuito alla stagione eccezionalmente piovosa, che ha provocato un aumento della densità della zanzara-vettore *Aedes taeniorthynchus*. Nelle zone dove una malattia è enzootica, non è sempre facile stabilire quale numero di nuovi casi debba essere raggiunto al fine di dichiarare l'esistenza di una epidemia. Per malattie dell'uomo è stato proposto di calcolare la incidenza attesa in base ai dati esistenti e riguardanti la situazione endemica nel passato; quindi, si calcola la soglia epidemica aggiungendo all'incidenza attesa un valore pari ad (errore standard 1.65). Se il numero di casi rilevato supera la soglia epidemica così calcolata, allora si è in presenza di una epidemia.

**PANDEMIE:** Le pandemie sono epidemie di proporzioni molto ampie, che si verificano su scala mondiale. Le pandemie sono più gravi delle epidemie perché sono causate da virus molto diversi da ciò che il sistema immunitario ha già conosciuto: sono originate infatti da rimescolamenti tra virus che infettano specie diverse. La trasmissione, tra gli animali, ai mammiferi è un passaggio chiave per lo sviluppo delle pandemie umane.

Pandemie da virus influenzali sono comparse più volte nel corso di questo secolo. Quelle più gravi sono trasmesse dagli uccelli acquatici, dai quali vengono trasmesse al pollame e ad altre specie animali. Nel corso di una pandemia il tasso di infezione molto più elevato del solito, tanto che può essere contagiato più del 50% della popolazione. Questa elevata percentuale si verifica in genere quando la popolazione priva di protezione immunitaria, vale a dire che mancano gli anticorpi contro quel particolare virus. Un ceppo virale completamente nuovo che si diffonde in una popolazione senza le opportune difese immunitarie può avere infatti conseguenze gravi. La spagnola, una pandemia influenzale avvenuta nel 1918, ebbe conseguenze drammatiche in termini di mortalità. La diffusione del virus, la cui origine non è nota, causò più di 20 milioni di vittime.

## ENDEMIAM

Una malattia si considera endemica di un territorio quando l'agente responsabile è stabilmente presente e circola nella popolazione, manifestandosi con un numero di casi più o meno elevato ma uniformemente distribuito nel tempo (es. morbillo che presenta recrudescenze epidemiche ogni 2-4 anni, dovute al fatto che è necessario che si accumulino un sufficiente numero di nuovi nati recettivi; dopo l'epidemia, l'endemia si mantiene grazie alla quota di soggetti sfuggiti all'infezione).

Malattia endemica (o "endemia" o "enzoozia") è una forma morbosa che è costantemente presente in una popolazione o in una determinata area geografica. Vi sono due tipi di endemie:

Le *endemie discrasiche* che derivano da particolari forme di alimentazione delle popolazioni (non riguardano generalmente le malattie infettive);

Le *endemie infettive* come la peste e il colera in India, la febbre gialla in America, la malattia del sonno in Africa, la malaria nelle regioni paludose, ecc, che sono in rapporto con le condizioni ambientali che si prestano alla conservazione e alla diffusione dei germi agenti di queste malattie.

Inoltre mentre le endemie discrasiche non hanno mai carattere invasivo e non provocano epidemie, quelle infettive tendono invece a propagarsi, per contaminazione, in zone molte lontane dai loro focolai di origine: le grandi epidemie di peste e di colera che, in molte epoche, hanno devastato il mondo non rappresentano che momentanee estensioni di infezioni endemiche.

Nei paesi in cui una malattia infettiva è endemica, la maggior parte dei soggetti presentano un'immunità acquisita, anche se individualmente non sono mai stati colpiti da una forma clinica percettibile dell'infezione (si tratta di uno stato di infezione latente). I soggetti sani provenienti da altri paesi, al contrario, sono facilmente preda dell'infezione e possono presentare forme cliniche più o meno gravi. Di qui discende delle vaccinazioni per tutti coloro che si recano in zone dove esiste notoriamente un'endemia infettiva. Se la prevalenza della malattia è bassa, si tratta di malattia ipoendemica, se, invece, è alta la malattia è iperendemica.

ESEMPIO: La malaria dell'uomo in molte regioni tropicali.

Si definisce "endemo-epidemica" la malattia che è endemica in una determinata regione, ma che talvolta si presenta, nella stessa regione, con caratteristiche epidemiche.

ESEMPIO: Il colera dell'uomo in alcune regioni (es. India).

### SPORADICITA'

**Si manifesta in una popolazione in cui quella malattia è assente da tempo e che non si trasmette ad altri individui, rimanendo isolata (es. casi di malattia contratta all'estero e manifestatisi al rientro in Italia, senza dar luogo a casi secondari).**

Infine, si definisce "sporadica" una malattia che presenta irregolarmente ed imprevedibilmente nello spazio e nel tempo, generalmente con bassa frequenza.

## ELIMINAZIONE ERADICAZIONE CONTENIMENTO

**ERADICAZIONE** Situazione in cui la malattia ed il suo agente causale sono stati completamente e definitivamente eliminati

**ELIMINAZIONE** Condizione di scomparsa della malattia a seguito della rilevante riduzione della circolazione dell'agente causale.

**CONTENIMENTO** Condizione in cui la malattia non costituisce più un pericolo di Sanità Pubblica.

L'eradicazione rappresenta l'obiettivo a lungo termine di diversi programmi vaccinali. Perché questo obiettivo sia perseguibile è necessario che siano soddisfatti alcuni requisiti, che sono stati elencati in tabella.

- microrganismo geneticamente stabile
- assenza serbatoi non umani
- immunità permanente
- contagiosità breve
- quadro clinico specifico
- pochi casi asintomatici

In particolare, è importante che l'agente infettivo sia geneticamente stabile, che non vi siano serbatoi animali o ambientali dell'infezione, che il periodo di contagiosità sia breve (cioè nell'ordine di giorni o settimane) e che l'infezione o la vaccinazione conferiscano immunità permanente.

Ad esempio, l'influenza è una malattia impossibile da eradicare perché è causata da un microrganismo geneticamente poco stabile, ed ha un serbatoio animale molto vario. Malattie come le salmonellosi che non lasciano immunità permanente o che sono contagiose per un lungo periodo rappresentano altri esempi nei quali l'eradicazione è difficilmente raggiungibile.

Un aspetto indispensabile del successo di una strategia di eradicazione è rappresentato inoltre dalla sorveglianza della malattia, che deve essere in grado di identificare rapidamente i casi. Se la malattia della quale ci occupiamo non ha un quadro clinico specifico ed è spesso asintomatica, non sarà facile mettere in atto le relative attività di sorveglianza, e sarà difficile essere sicuri di averla eliminata.

*Vengono riportati alcuni esempi di malattie prevenibili con la vaccinazione, secondo le loro possibilità di eradicazione.*

- **Poliomielite e morbillo**, identificate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come malattie eradicabili, colpiscono entrambe solo l'uomo e non causano lo stato di portatore cronico.
- **Il tetano**, al contrario, la presenza del serbatoio animale e la lunga persistenza delle spore nell'ambiente rendono impossibile l'eradicazione.
- **L'epatite B**, invece, è la presenza dello stato di portatore a rappresentare un notevole ostacolo per l'interruzione della circolazione del virus, perché la contagiosità può durare molto a lungo.

### L'eradicazione del vaiolo:

La storia dell'eradicazione del vaiolo. Era il 1 gennaio 1967, quando l'Organizzazione mondiale della sanità lanciava il programma intensivo per l'eradicazione del vaiolo. Fino ad allora l'unico modo possibile per sconfiggere la malattia era considerata la vaccinazione a tappeto dell'intera popolazione mondiale, in linea con quanto stabilito tre anni prima, nel 1964, dal Comitato di esperti sul vaiolo. Il comitato si basava sulle osservazioni compiute in India, dove una copertura vaccinale della popolazione vicina all'80% non era stata comunque sufficiente a liberare il Paese dal vaiolo. La vaccinazione di massa era stata sufficiente a liberare il Sudamerica e la maggior parte dei Paesi africani, ma aveva avuto un'efficacia limitata in regioni densamente popolate come appunto l'India, il Bangladesh, l'Indonesia e il Pakistan. Nel 1966 lo scoppio di un'epidemia di vaiolo in Nigeria segnò l'inizio di una nuova strategia per contrastare la malattia. Circa il 90% dei nigeriani risultava già vaccinato, ma il vaiolo si diffuse comunque, probabilmente da una tribù che si era rifiutata di immunizzarsi per motivi religiosi. Dal momento che le scorte di vaccino scarseggiavano, le autorità si videro costrette a localizzare rapidamente e isolare i villaggi colpiti, che sarebbero poi stati vaccinati con le scorte residue. Venne allestito anche un vero e proprio ponte radio per permettere al personale sanitario un coordinamento in tempo reale nella "caccia" ai nuovi focolai dell'epidemia. Il caso della Nigeria dimostrò che una strategia fondata sulla sorveglianza e il contenimento poteva bloccare la catena di trasmissione del virus: un'alternativa alla vaccinazione di massa era dunque realmente possibile. Nel 1970 questo nuovo approccio viene messo in campo per la prima volta su larga scala, per contenere una vasta epidemia esplosa in India: si procede isolando un'area abitata da due milioni di persone, mobilitando tutto il personale medico e paramedico disponibile e setacciando la regione casa per casa. Le autorità sanitarie procedono a una vaccinazione mirata, nell'ambito specifico dei nuovi casi che via via venivano scoperti. Nel giro di qualche settimana l'emergenza rientra: si tratta del primo grande successo messo a segno dalla nuova strategia della sorveglianza e del contenimento del virus. Queste misure, però, da sole non erano sufficienti per ottenere la completa eradicazione del vaiolo: al successo del programma contribuirono infatti molti altri fattori, primo fra tutti la produzione di massa di un nuovo vaccino di qualità superiore. Il programma del 1966 era dunque guidato da due approcci diversi, ma complementari: immunizzazione di massa grazie a nuove scorte di vaccino di alta qualità e sistemi di sorveglianza epidemiologica capaci di rilevare immediatamente e sul campo nuovi focolai. Questo protocollo permise di raggiungere ottimi risultati: nel

1974 il 75% delle epidemie veniva scoperto nel giro di due sole settimane dalla comparsa del primo caso e il contenimento iniziava già entro 48 ore dalla segnalazione del primo caso. Nel giro di 15-20 giorni dallo scoppio dell'epidemia non veniva più segnalato alcun nuovo caso. Grazie al successo di questa campagna globale, a metà degli anni Settanta il vaiolo viene relegato nell'area del Corno d'Africa: l'ultimo caso isolato risale infatti al 1977, in Somalia. Dopo una serie di minuziosi controlli effettuati in tutto il mondo da una commissione di esperti, nel dicembre del 1979 l'Oms può finalmente annunciare ufficialmente l'eradicazione completa del vaiolo. Il direttore generale dell'Oms dell'epoca Halfdan Mahler definisce l'eradicazione del vaiolo come "un trionfo dell'organizzazione e della gestione sanitaria, non della medicina". Parole pronunciate in occasione di un meeting in Kenya, al quale partecipava anche il direttore del programma di eradicazione Donald Henderson. A cui fu chiesto quale fosse la prossima malattia da sconfiggere. Henderson prese il microfono e rispose: "la cattiva gestione della sanità".

### **L'eradicazione della polio:**

Il 31 maggio 1988, come ogni altro giorno, 1000 bambini sono stati paralizzati dalla polio. La maggior parte di questi bambini viveva nei Paesi più poveri del mondo. In quello stesso giorno a Ginevra, i leaders sanitari del mondo hanno deciso di eradicare la polio dal mondo per sempre. Nel gennaio 2000, dieci anni dopo che l'iniziativa di eradicazione della polio è stata lanciata, erano solo circa 30 i bambini ancora paralizzati dalla polio ogni giorno nel mondo.

Grandissimi progressi erano stati fatti in questo decennio di attività. Tre continenti sono già liberi da polio, cioè non si verificano casi di trasmissione indigena della malattia. Le Americhe sono state certificate libere da polio nel 1994. La Regione del Pacifico orientale che include la Cina è stata certificata nel 2000. L'Europa è libera da polio da due anni. L'ultima caso di poliomielite nella Regione Europea è stato segnalato il 26 novembre 1998. Questo bambino si chiama Melik Milas. Vive in un piccolo villaggio nella provincia di Agri, in Turchia al confine con l'Iran. Melik aveva 33 mesi quando è stato colpito dalla polio paralisi. Non aveva ricevuto nessuna vaccinazione contro la polio ed è stato colpito da un poliovirus di tipo 1. Il 2000, anno target per questo progetto, è stato un anno cruciale sulla strada della eliminazione per sempre del virus polio che era ancora presente, all'inizio dell'anno, in 30 Paesi del mondo. Quando saremo riusciti ad eliminare la poliomielite non avremo più bisogno della vaccinazione e sarà possibile pensare alla eradicazione di altre malattie: il prossimo candidato alla eliminazione è il virus del morbillo.

# VACCINI

1

**Cos'è un vaccino?  
Da che cosa  
è composto e  
come agisce?**



Un vaccino è a tutti gli effetti **una preparazione farmaceutica che ha finalità preventive e che protegge da malattie infettive dal forte impatto sulla salute dei singoli individui e della popolazione.** Può essere somministrato per diverse vie (iniettiva, orale), rispettando delle tempistiche ben definite. Un vaccino è composto, nella maggioranza dei casi, da piccoli frammenti o da singole molecole che compongono la struttura di virus o batteri e, in casi specifici, da agenti patogeni vivi, ma attenuati (indeboliti). Una volta somministrato, **il vaccino stimola le difese immunitarie e protegge dalle malattie infettive.** La sua caratteristica principale è la specificità: a ogni tipo di agente patogeno corrisponde un ben preciso vaccino che è in grado di conferire immunità contro quel determinato microrganismo (virus, batterio o parassita).

2

**Perché è  
importante  
vaccinarsi?**



La vaccinazione rappresenta **uno degli interventi più efficaci e sicuri a disposizione della Sanità Pubblica per la prevenzione primaria delle malattie infettive.** Tale pratica comporta notevoli benefici in quanto protegge in maniera diretta i soggetti vaccinati e, al contempo, favorisce la protezione indiretta dei soggetti non vaccinati (immunità di gregge). Il vaccino consente di evitare di contrarre la malattia infettiva contro la quale è stato sviluppato e quindi di andare incontro alle gravi conseguenze che tale patologia può comportare. Questo è tuttora valido, anche se alcune malattie, erroneamente, fanno meno paura che nel passato. Le aumentate misure di igiene e le cure più mirate aumentano la percezione che le malattie infettive siano meno pericolose, che non valga la pena vaccinarsi. Niente di più sbagliato, come sottolineato dagli esperti degli Enti Sanitari Nazionali (Ministero della Salute) e internazionali (Organizzazione Mondiale della Sanità). Le malattie infettive rimangono a tutti gli effetti un problema sanitario serio e prevenibile: **le vaccinazioni non solo sono fondamentali per proteggere il singolo individuo, ma anche per limitare la diffusione delle infezioni nella comunità.** È il cosiddetto "effetto gregge": più alto è il numero delle persone vaccinate, più si riducono le possibili fonti di contagio e maggiore è la protezione della popolazione dalla malattia (protezione indiretta). Perché questa risulti efficace è, però, necessario che il numero delle persone vaccinate sia molto alto, fino all'85-90% della popolazione, a seconda del tipo di infezione.

Bisogna ricordare, inoltre, che nel mondo globalizzato, le infezioni possono viaggiare facilmente da un Paese all'altro e possono ricomparire anche in aree del pianeta dove erano state debellate in precedenza. Poliomielite e difterite, ad esempio, sono tuttora presenti in zone che distano poche ore di aereo dal nostro Paese. Il rischio di ammalarsi di queste malattie è, quindi, ancora reale. Come reali rimangono le possibili complicanze delle più comuni malattie infettive di adulti e bambini verso le quali sono stati sviluppati i vaccini raccomandati dagli enti sanitari del proprio Paese (Ministero della Salute). Non rispettare i calendari vaccinali espone le persone di qualunque età a rischi molto seri, con possibili esiti permanenti o di morte. È grazie ai vaccini che tali rischi possono essere evitati. La vaccinazione è la strategia di prevenzione più economica, efficace e socialmente utile.

I vaccini sono preparati biologici costituiti da microrganismi uccisi o attenuati, oppure da alcuni loro antigeni, o da sostanze prodotte dai microrganismi e rese sicure (come ad esempio il tossoide tetanico che deriva dal trattamento della tossina tetanica) oppure, ancora, da proteine ottenute con tecniche di ingegneria genetica. Generalmente i vaccini contengono anche acqua sterile (o una soluzione fisiologica a base salina) e alcuni possono contenere, in piccole quantità, anche un adiuvante per migliorare la risposta del sistema immunitario, un conservante (o un antibiotico) per prevenire la contaminazione del vaccino da parte di batteri, qualche stabilizzante per mantenere inalterate le proprietà del vaccino durante lo stoccaggio.

Esistono varie tipologie di vaccino:

- vaccini vivi attenuati (come per morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi): prodotti a partire da agenti infettivi resi non patogeni
- vaccini inattivati (come per l'epatite A, la poliomielite e l'antinfluenzale split): prodotti utilizzando virus o batteri uccisi tramite esposizione al calore oppure con sostanze chimiche
- vaccini ad antigeni purificati (come per la pertosse acellulare, l'antimeningococco e l'antinfluenzale a sub-unità): prodotti attraverso raffinate tecniche di purificazione delle componenti batteriche o virali
- vaccini ad anatossine (come per tetano e difterite): prodotti utilizzando molecole provenienti dall'agente infettivo, non in grado di provocare la malattia ma sufficienti ad attivare le difese immunitarie dell'organismo
- vaccini a Dna ricombinante (come per epatite B e meningococco B): prodotti clonando e producendo una grande quantità di un determinato antigene.

### **Come funzionano i vaccini**

Una volta somministrati, i vaccini simulano il primo contatto con l'agente infettivo evocando una risposta immunologica (immunità umorale e cellulare) simile a quella causata dall'infezione naturale, senza però causare la malattia e le sue complicanze. Il principio alla base di questo meccanismo è la memoria immunologica: la capacità del sistema immunitario di ricordare quali microrganismi estranei hanno attaccato il nostro organismo in passato e di rispondere velocemente (l'assenza di una memoria immunologica è il motivo per cui i bambini piccoli vanno incontro alle malattie infettive più frequentemente dell'adulto). Senza le vaccinazioni, il nostro corpo può impiegare anche due settimane di tempo per produrre una quantità di anticorpi sufficiente a contrastare l'invasore. Un intervallo di tempo durante il quale il microrganismo può causare danni al nostro organismo.

Per alcuni vaccini è necessario fare dei richiami, ovvero delle somministrazioni ripetute più volte a distanza di tempo.

Nonostante la vaccinazione sia per definizione un intervento preventivo che quindi va effettuato prima dell'esposizione all'agente infettivo, in alcuni casi può essere utilizzata anche a esposizione avvenuta e prende il nome di "profilassi postesposizione". Un esempio è la vaccinazione contro la rabbia effettuata a soggetti che siano stati morsi o siano entrati in contatto con un animale rabbico (questo perché il virus della rabbia necessita di un certo tempo per raggiungere il sistema nervoso e causare i sintomi della malattia, tempo durante il quale il vaccino è in grado di stimolare una risposta immunitaria che elimina il virus prima che la malattia si manifesti). Anche le vaccinazioni contro morbillo e varicella possono essere efficaci dopo l'esposizione all'infezione: il vaccino contro il morbillo, se somministrato entro 72 ore dall'esposizione, può prevenire la malattia o ridurre la gravità dei sintomi. Per quanto riguarda la varicella, gli studi finora condotti indicano che la vaccinazione sino a 5 giorni dopo l'esposizione al virus è utile per prevenire la malattia o ridurre la gravità.

Ogni minuto, nel mondo, i vaccini salvano 5 vite. Entro il 2020, eviteranno 25 milioni di morti. I vaccini sono lo strumento di prevenzione più efficace nei confronti di malattie gravi e a volte mortali, e sono l'intervento medico a basso costo che, più di tutti, ha cambiato la salute dell'uomo. Ci hanno permesso di sconfiggere malattie devastanti, causa di disastrose epidemie ed innumerevoli morti fino al secolo scorso. Un esempio su tutti, il vaiolo: prima del vaccino, nella sola Europa mieteva 700mila vite l'anno. Oggi, i nostri figli non si vaccinano più contro questo virus, perché grazie alla diffusa pratica della vaccinazione la malattia è del tutto scomparsa. E' merito della cosiddetta immunità di gregge: i vaccini sono uno strumento di prevenzione utile non solo per il singolo (immunità del singolo), ma per tutta la comunità (immunità di gregge): l'immunizzazione di un alto numero di persone contro una determinata malattia per un lungo arco di tempo impedisce al virus di trasmettersi, fino alla sua scomparsa definitiva se il solo ospite è l'uomo: è il caso, appunto, del vaiolo.

**Radici storiche che affondano nell'antichità** La storia della vaccinologia risale a moltissimi anni fa. Il principio su cui si basano i vaccini era evidente fin dai secoli più antichi, anche se solo in modo empirico, ossia basato sull'esperienza e non dimostrato scientificamente: il nostro organismo non dimentica l'incontro con una determinata malattia, al contrario ne conserva il ricordo. Incontrando nuovamente lo stesso agente patogeno, quindi, il nostro sistema immunitario si attiva rispondendo ad esso in modo più rapido e specifico, rendendoci così immuni a quella determinata malattia. Questa capacità specifica del sistema immunitario fu descritta per la prima volta dallo storico greco Tucidide nel 430 a.C., durante il racconto della cosiddetta "peste di Atene", una disastrosa epidemia - probabilmente di vaiolo o di un virus influenzale altamente mortale - che colpì la città greca all'inizio della guerra del Peloponneso. « [...] coloro che si erano salvati dall'epidemia [...] per se stessi non avevano più nulla da temere: il contagio infatti non colpiva mai due volte la stessa persona, almeno non in forma così forte da risultare mortale».

In tutto l'Oriente, e non quindi solo in Grecia, la consapevolezza che aver contratto una malattia infettiva proteggeva da un successivo contagio portò ad utilizzare rudimentali strategie di vacci-nazione contro uno dei più grandi flagelli della storia, il vaiolo. Basandosi sul principio empirico dell'immunizzazione, Cinesi, Turchi e Indiani svilupparono la cosiddetta "variolazione" o "variolizzazione", ossia una pratica di prevenzione che consisteva nell'infettare volontariamente le persone, con la speranza di causare una malattia di forma lieve che conferiva poi immunità. I primi ad utilizzare la variolazione furono con tutta probabilità gli abitanti della Cina: per proteggere i membri della famiglia imperiale, i medici al servizio della dinastia Sung facevano aspirare loro, dal naso, croste secche di pustole del vaiolo di persone malate.

Nel XVII secolo la variolizzazione si diffuse verso l'Occidente. Gli abitanti del Caucaso infettavano volontariamente le donne per evitare che il vaiolo le sfigurasse, inoculando loro, sotto cute, materiale prelevato dalle pustole di malati. Successivamente, l'inoculazione si diffuse fino in Grecia ed in Tessaglia. Intorno al 1720 la variolizzazione venne intro-dotta anche nell'Europa occidentale. Decisivo fu l'esempio della scrittrice e aristocratica inglese **Lady Mary Wortley Montagu**, moglie

dell'ambasciatore britannico a Costantinopoli, che fece "variolizzare" il suo primo figlio con l'inoculazione, attraverso graffi sulla cute, di materiale prelevato dalle pustole di persone affette da una forma lieve di vaiolo, e successivamente si battè per far introdurre tale pratica anche in Inghilterra.

Tutte queste strategie basate su estratti di vaiolo erano altamente rischiose: il salto di qualità che rese la vaccinazione una pratica sicura avvenne alla fine del 1700 grazie ad Edward Jenner, medico e naturalista britannico. In un paese di campagna vicino a Bristol, osservò che le mungitrici a contatto con le pustole di mucche affette dal vaiolo vaccino erano immuni dalla forma umana di questa malattia. Per validare la sua impressione Jenner inoculò, tramite il fluido prelevato dalle pustole di una mucca malata, il vaiolo vaccino in un bimbo di 8 anni, James Phipps, figlio di contadini. Successivamente mise più volte in contatto con il vaiolo umano il bambino, che ne rimase immune. In questo modo Jenner diede valore scientifico alla tesi che l'infezione con la forma vaccina della malattia (lieve per l'uomo) conferisse immunità al vaiolo umano. Di qui l'origine del nome «vaccino», letteralmente, «delle mucche». Dopo l'esperimento di Jenner, dunque, la variolazione basata sul virus umano fu sostituita da quella assai meno rischiosa (perché basata sul virus bovino) della stessa pratica. E l'utilizzo della vaccinazione si diffuse ampiamente, per quanto con modalità oggi sicuramente discutibili, se non inaccettabili, dal punto di vista morale. L'esperimento stesso di Jenner oggi ci farebbe rabbrivire, così come il fatto che, successivamente, la sicurezza dei vaccini venisse testata sui galeotti. In Italia la pratica della vaccinazione si diffuse soprattutto grazie a Luigi Sacco, che dal 1799 promosse l'utilizzo capillare dell'antivaiolosa a Milano, Bologna e Firenze. Utilizzò un ceppo di vaiolo bovino isolato da mucche bruno-alpine tipiche della pianura padana, che fece anche sbarcare in America. Ovviamente insieme al vaccino.

La diffusione della vaccinazione contro il vaiolo è stata una delle più grandi innovazioni mediche di tutti i tempi. Ha avuto un impatto davvero straordinario sulla salute umana, tanto che oggi facciamo quasi fatica a ricordare cosa sia questa malattia, dichiarata eradicata dall'OMS nel 1980: nel nostro Paese, la vaccinazione antivaiolosa è stata sospesa nel 1977 e poi abrogata nel 1981. Addirittura, ci si chiede se sia o meno il caso di distruggere gli ultimi stock di questo virus ancora presenti, negli USA e in Russia, presso i laboratori di ricerca di due organizzazioni internazionali: farlo potrebbe essere rischioso, perché il vaiolo potrebbe comunque tornare utile per studi futuri. Il nostro rapporto con il mondo dei microbi, infatti, è sempre in continua evoluzione oltre che pieno di incognite. Nonostante l'indiscusso successo, tuttavia, per lungo tempo la pratica della vaccinazione non è stata estesa ad altre malattie oltre il vaiolo. Questo perché il suo sviluppo era totalmente empirico, e solo nella seconda metà dell'800 trovò basi scientifiche, metodologiche e concettuali. Lo studio del sistema immunitario e del funzionamento dei meccanismi dell'immunizzazione consentì a Louis Pasteur, considerato il fondatore della moderna Microbiologia, e ad altri giganti della Medicina e dell'Immunologia di mettere a punto una vera e propria "teoria dell'immunità". Su questa base, la vaccinazione fu estesa ad altre malattie infettive, portando a sconfiggere vere e proprie piaghe sociali come poliomielite e difterite. Pur avendo seguito per lungo tempo una strada esclusivamente

propria, prevalentemente empirica, la Vaccinologia è stata poi profondamente influenzata da scoperte di base dell'Immunologia, che le hanno consentito di evolversi con rapidità e si sono concretamente tradotte, nel tempo, in modi diversi di fare i vaccini.

### I riflessi dell'evoluzione tecnologica sui vaccini

I vaccini agiscono utilizzando i nostri meccanismi di difesa naturali: simulando il primo contatto con un agente infettivo (virus o batterio) stimolano le cellule del sistema immunitario ad attivarsi contro di esso e a ricordarlo. Così, in caso di nuovo contatto con il microbo, le nostre difese naturali lo neutralizzano immediatamente, senza che si manifestino i sintomi della malattia infettiva e le sue possibili conseguenze. I vaccini sono costituiti da una piccola quantità di virus o batteri "attenuati", ossia vivi ma modificati in modo da non essere più attivi o aggressivi, oppure addirittura "inattivati" (uccisi) e dunque non più in grado di causare malattia ma capaci comunque di stimolare una risposta immunitaria. Emblematico il caso dei vaccini contro la poliomielite: negli anni 50/60 ne furono realizzati due, diversi ma ugualmente efficaci e tuttora in uso, basati rispettivamente su una dose di poliovirus inattivati da iniettare (quello messo a punto da Jonas Salk) e su poliovirus vivi attenuati (quello orale sviluppato da Albert Sabin). Via via, grazie alla rivoluzione messa in atto dalla Biologia Molecolare e dalle tecniche di manipolazione del DNA, si sono prodotti vaccini sempre più sicuri e con effetti collaterali minori, perché realizzati utilizzando non più i germi ma solo alcune loro molecole. Ad esempio, è il caso della vaccinazione contro il virus dell'epatite B.

Alcuni vaccini, invece, non contengono i germi bensì un loro prodotto. Una tossina, ad esempio: una proteina tossica che il patogeno produce causando danno al nostro organismo. È il caso di difterite, tetano e pertosse. Per queste malattie, quindi, i vaccini sono basati sulla tossina in questione, che viene inattivata chimicamente (anattossina) o modificandone il gene. Nel vaccino contro la pertosse, in particolare, la tossina viene resa non più tossica, e quindi meno rischiosa da utilizzare, con tecniche di Ingegneria Genetica.

Essenziale per il funzionamento dei vaccini è in-fatti anche la memoria di cui il sistema immunitario è dotato. E di cui, purtroppo, ancora non comprendiamo i meccanismi fino in fondo. Conoscerli è fondamentale per sviluppare nuove classi di vaccini che offrano una protezione a lungo termine, idealmente per tutta la vita, senza bisogno di richiami. Le nostre difese, infatti, non ricordano allo stesso modo tutti gli incontri con i patogeni: per questo non tutti i vaccini disponibili garantiscono una protezione a vita. Per capire l'importanza della memoria immunitaria è emblematico il caso del vaccino contro *Neisseria meningitidis* o meningococco, batterio responsabile della meningite. Ne esistono ceppi diversi (es. A, B, C, Y, W135), presenti in aree geografiche differenti. E sono tutti altamente infettivi. La meningite ancora oggi fa paura: anche nei Paesi più industrializzati e ricchi, la sua comparsa ad esempio in una scuola, genera un'ondata di allarme (oltre che panico) seguita da misure di contenimento. Recentissimo il caso

della Toscana, ad esempio. Ancora peggiore la situazione nei Paesi più poveri, in particolare nelle aree dove le epidemie sono ricorrenti, come l'Africa Sub-sahariana (definita "fascia della meningite" perché colpita dalla malattia con frequenza elevatissima e cadenza regolare). Il vaccino, introdotto di volta in volta dagli organismi internazionali, rappresenta l'unico modo per tenere le epidemie sotto controllo. Tuttavia, quello disponibile fino a poco tempo fa non dava memoria a lungo termine: non garantendo una protezione duratura, quindi, non era in grado di risolvere definitivamente il problema. Ora, invece, è stato sviluppato un vaccino più evoluto, definito "coniugato": basato, oltre che sulla parte zuccherina del meningococco, capace di attivare le cellule di difesa dell'organismo (in particolare i linfociti B), anche su una proteina che stimola le cellule T di memoria. I primi risultati mostrano una protezione più a lungo termine. Questo approccio non si è potuto applicare al meningococco di tipo B, che ha costituito a lungo un problema di ricerca. Il problema costituito dal meningococco di tipo B è stato risolto grazie ad un approccio innovativo, la *Reverse Vaccinology* o Vaccinologia rovesciata. Per identificare il bersaglio contro cui mirare il vaccino, la *Reverse Vaccinology* non parte più dal batterio o dai suoi componenti, bensì dal sequenziamento del genoma. Grazie alla Genomica, dunque, la Vaccinologia sta vivendo una nuova era. Non solo. Oggi stiamo assistendo ad un ulteriore passo in avanti: la Biologia sintetica, che permette di ricreare un germe artificialmente partendo dalla sequenza del suo materiale genetico, per studiarlo ed utilizzarlo come bersaglio. Per ora è una frontiera, ma è anche una grande opportunità per affrontare le minacce costituite da patogeni nuovi.

## Le malattie prevenibili da vaccinazione

La storia delle malattie infettive in Italia, come nel resto del mondo, è stata vistosamente modificata dall'introduzione delle vaccinazioni. Sfortunatamente non tutte le malattie sono prevenibili ma, ad oggi, disponiamo di vaccini sicuri ed efficaci per contrastare diverse malattie infettive che non riguardano solamente l'infanzia ma anche gli adulti e gli anziani. Tra queste non dobbiamo pensare di ritrovare solo ed esclusivamente malattie letali, ma anche condizioni che impattano negativamente sulla qualità di vita sia nel breve che nel lungo periodo. Nelle pagine che seguono è possibile trovare alcune informazioni sintetiche sulle principali malattie per le quali sono disponibili in Italia dei vaccini offerti gratuitamente secondo specifiche classi di età e condizioni di rischio elencate nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. In considerazione della disponibilità e dell'importanza delle vaccinazioni in tutte le età della vita, le diverse malattie saranno elencate e descritte in funzione dell'epoca a partire dalla quale le stesse sono raccomandate secondo il piano nazionale vigente.

## Tetano

***Grave malattia infettiva acuta causata dal batterio Clostridium tetani (bacillo sporigeno sottile, anaerobio, mobile e gram +) caratterizzata da convulsioni e spasmi tonici intermittenti dei muscoli volontari.***

Serbatoio dell'infezione sono gli animali erbivori, specialmente il cavallo, nel cui intestino il batterio si trova come ospite abituale: le spore eliminate con le feci restano vitali per anni, contaminando il terreno e tutti gli oggetti con cui vengono in contatto.

A differenza delle altre malattie infettive, il tetano non si trasmette da soggetto; a soggetto l'infezione de-riva spesso da una ferita, anche banale, provocata da oggetti o dal suolo contaminato, occorsa a soggetti non adeguatamente vaccinati. Per tale ragione il rischio di contrarre il tetano, in questi soggetti, può essere considerato quotidiano. Il tetano ha un tasso mondiale di mortalità del 50% (in tutto il mondo provoca circa 50.000 morti all'anno).

L'infezione può svilupparsi anche nell'utero post-abortivo, nell'utero post-partum (tetano materno) e nell'ombelico dei neonati (tetanus neonatorum). Queste forme di tetano ormai scomparse nei paesi con accettabili condizioni sanitarie costituiscono ancora un grosso problema nei paesi in via di sviluppo.

Una volta penetrata nei tessuti lesionati ed in presenza di un basso contenuto di ossigeno, la spora del *Clostridium Tetani* passa alla forma vegetativa, e rimanendo localizzata nella sede di ingresso, produce una potente tossina che attraverso il circolo ematico va a legarsi ai neuroni delle corna anteriori del midollo spinale e ai motoneuroni del tronco encefalico, inibendo le sinapsi che regolano il movimento, generando le caratteristiche convulsioni e spasmi tetanici.

Il periodo di incubazione va da 2 a 50 giorni (in media 5-10 giorni). Il sintomo più frequente è la rigidità della mandibola. Altri sintomi sono difficoltà alla deglutizione, stato di agitazione, irritabilità, rigidità di collo, braccia o gambe, cefalea, febbre, mal di gola, sensazione di freddo e convulsioni. Successivamente il paziente ha difficoltà ad aprire la mandibola (trisma); gli spasmi dei muscoli facciali provocano un'espressione caratteristica con un sorriso fisso e sopracciglia sollevate (risus sardonius).

Durante le convulsioni il paziente è incapace di parlare o di gridare, per via della rigidità della parete toracica e dello spasmo della glottide. Ciò interferisce anche con la respirazione, provocando cianosi o asfissia fatale. La causa immediata della morte può non risultare evidente.

La terapia mira al mantenimento di un'adeguata pervietà delle vie aeree, ad assicurare l'uso tempestivo e adeguato di immunoglobuline sieriche umane, alla neutralizzazione della tossina non fissata, alla prevenzione di un'ulteriore produzione di tossina, provvedere alla sedazione, al controllo degli spasmi muscolari e dell'ipertonicità, al bilancio idro-elettrolitico, alle infezioni intercorrenti e a un'assistenza infermieristica continua.

In Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa (resa progressivamente obbligatoria per varie categorie di soggetti nel corso degli anni '60) si contavano circa 700 casi all'anno. Dalla fine degli anni '60 in poi le infezioni sono andate gradatamente diminuendo fino a giungere a valori odierni di poco inferiori al centinaio di casi all'anno.

### **La vaccinazione antitetanica, in Italia, è obbligatoria.**

Dal 1992 ad oggi il numero di notifiche di tetano ha mostrato una bassa tendenza alla diminuzione, i casi di tetano notificati annualmente sono stati in media 95, pari ad una incidenza di 1.6/1.000.000. Nonostante i grandi successi raggiunti rispetto all'epoca pre-vaccinale, questa incidenza è nettamente superiore a quanto osservato in altre nazioni occidentali (USA: 0.15/1.000.000; media Europea 0.8/1000.000)

Nelle schede di notifica dei casi di tetano si vede come il 60% circa ha informazioni sullo stato vaccinale dei pazienti, e che oltre il 90% dei casi per cui è nota questa informazione risulta: non vaccinato, vaccinato in maniera incompleta, o con l'ultimo richiamo da più di 10 anni.

In Italia il tetano colpisce soprattutto gli anziani: negli anni 1994-2003, gli ultrasessantacinquenni hanno rappresentato il 70% dei casi. Confrontando il numero dei casi segnalati nell'ultimo decennio con quelli segnalati negli anni 1971-79, si osserva che negli ultrasessantacinquenni l'incidenza del tetano è diminuita solo del 54%, rispetto ad una diminuzione  $\geq 90\%$  osservata nelle altre fasce di età. Tra gli anziani, le donne sono più colpite degli uomini con un rapporto maschi/femmine di 1:3, ed un picco massimo di incidenza di 2.4 casi /1.000.000. La letalità è ancora molto elevata (39% in media) ed aumenta con l'età, raggiungendo il 43% negli ultrasessantacinquenni<sup>1</sup>.

### **La malattia**

Il tetano è una grave malattia infettiva causata dall'azione di una tossina (tossina tetanica) prodotta da batteri (clostridi del tetano) che vivono nel suolo o nell'intestino degli animali. La malattia può essere mortale nel 30% circa dei casi. A differenza delle altre malattie infettive prevenibili con la vaccinazione, il tetano non si trasmette da persona a persona. L'infezione deriva spesso da una ferita, anche banale, occorsa ad una persona non adeguatamente vaccinata. Perciò l'esposizione al rischio può essere considerata quotidiana. Nei paesi in via di sviluppo il tetano può colpire le donne non vaccinate infettatesi durante il parto oppure i loro neonati per infezione del cordone ombelicale (tetano neonatale, oggi del tutto scomparso in Occidente). Raramente, e sempre in persone non vaccinate, il tetano si può contrarre anche attraverso l'uso di siringhe infette, morsi di animali, ustioni, abrasioni. L'infezione tetanica produce violente contrazioni muscolari, chiamate spasmi. Altri sintomi possono essere febbre, sudorazione, ipertensione arteriosa e tachicardia. Gli spasmi possono interessare le corde vocali e i muscoli respiratori, tanto da mettere in seria difficoltà la respirazione. Le contrazioni possono essere così violente da produrre anche fratture ossee. In Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa (resa progressivamente obbligatoria per varie di soggetti nel corso degli anni '60) si contavano annualmente

circa 700 casi di tetano. Dalla fine degli anni '60 in poi le infezioni sono andate gradatamente diminuendo fino a giungere a valori odierni di poco superiori al centinaio di casi all'anno (tutti comunque a carico di persone adulte non vaccinate o incompletamente vaccinate); per contro, non si registra più alcun caso di tetano in individui al di sotto dei 20 anni di età.

### **Il vaccino**

Il vaccino antitetanico, disponibile fin dal 1920, è costituito da anatossina tetanica, cioè dalla tossina originaria resa innocua mediante procedimenti chimici che conservano però la sua capacità di stimolare la produzione di anticorpi protettivi (analogamente a quanto accade per l'anatossina difterica). Il vaccino antitetanico è solitamente combinato con il vaccino antidifterico, al quale si accomuna per modo e calendario di somministrazione, e con il vaccino antipertossico acellulare (DTaP). Attualmente è usato spesso nella forma combinata con gli altri vaccini indicati per l'immunizzazione dei nuovi nati I neonati e i bambini di età inferiore ai sette anni dovrebbero ricevere il vaccino DTaP. La vaccinazione inizia ai due mesi di età. I vaccini per la pertosse non sono attualmente raccomandati per i bambini dopo il settimo compleanno, per cui i richiami oltre questa età vengono eseguiti solo con vaccino Td (tetano-difterite adulti).

### **Dosi e calendario**

Il ciclo di base è costituito da tre dosi di vaccino, da praticare entro il primo anno di vita del bambino (al terzo, quinto e undicesimo mese) contemporaneamente alle altre vaccinazioni infantili; una quarta dose di richiamo (insieme con i vaccini antidifterico e pertossico) viene proposta nel sesto anno. Ulteriori richiami sono quindi previsti, per conservare una buona immunità, con cadenza decennale con il vaccino Td (difterite-tetano adulti). Per quanto riguarda gli adulti, il ciclo comprende tre dosi di cui le prime due praticate a distanza di circa due mesi l'una dall'altra e la terza a distanza di 6-12 mesi dalla seconda. I richiami sono previsti ogni dieci anni. La vaccinazione antitetanica, a ciclo ultimato, conferisce una protezione pressoché totale. La durata della protezione nel tempo è molto lunga e ulteriormente garantita dall'esecuzione dei richiami decennali.

### **Effetti collaterali**

Circa la metà dei bambini che ricevono il vaccino DTaP non ha nessuna reazione avversa e la maggior parte degli altri bambini ha solo reazioni lievi. Le reazioni lievi comprendono dolore nel punto dove l'iniezione è stata eseguita, febbre, irrequietezza riduzione dell'appetito, stanchezza e vomito. Alcuni bambini possono sviluppare un gonfiore temporaneo del braccio o della gamba dove l'iniezione è stata eseguita. Questa reazione è più comune dopo la quarta dose di DTaP. Questi eventi avversi possono verificarsi subito dopo la vaccinazione e durare fino a un paio di giorni. In caso di reazioni lievi: dare da bere molti liquidi, non vestire troppo il bambino se è caldo

Usare farmaci a base di paracetamolo (non aspirina) o panni freddi , se necessario, per ridurre la febbre o il dolore

Nel caso che i sintomi si protraggano per più di due giorni può essere opportuno consultare il vostro medico per verificare che non si tratti di un comune effetto collaterale ad una vaccinazione ma i sintomi si riferiscano ad un'altra malattia che deve essere riconosciuta e trattata. In rari casi (circa 100 bambini ogni 10.000 vaccinazioni eseguite, cioè nell'1%) il bambino ha una reazione moderata. Le reazioni moderate comprendono pianto prolungato, febbre oltre i 40°C, convulsioni, oppure il bambino inizia a zoppicare, impallidisce ed è meno vigile. In casi estremamente rari (molto meno di 1 ogni 10.000, cioè in circa 0.003%) i bambini possono avere reazioni gravi. Le reazioni gravi comprendono difficoltà respiratorie e shock, severo interessamento cerebrale (convulsioni prolungate, coma o perdita di coscienza). Se si verifica una reazione moderata o grave, dovete rivolgervi immediatamente al vostro medico.

## Difterite

**Grave malattia infettiva acuta provocata dal *Corynebacterium diphtheriae*, caratterizzata dalla formazione di pseudo-membrane fibrinose, solitamente sulla mucosa respiratoria, e da danni del tessuto miocardico e nervoso secondari all'azione di un'esotossina.**

L'uomo è il solo serbatoio di infezione conosciuto di *C. diphtheriae*. La diffusione avviene prevalentemente attraverso le secrezioni di individui infetti, direttamente o attraverso oggetti contaminati. Di regola i microrganismi si localizzano nelle tonsille o nel nasofaringe, e man mano che si moltiplicano, inizialmente, distruggono lo strato epiteliale superficiale; l'essudato che ne consegue si organizza formando pseudo-membrane che contengono batteri, fibrina, leucociti e cellule epiteliali necrotiche. Queste caratteristiche membrane, di solito riscontrate nell'area tonsillare ma a volte anche in altre zone (p. es., nel naso-faringe), sono di color grigio sporco, consistenti, fibrinose e possono essere tanto aderenti che la loro rimozione provoca sanguinamento. I ceppi tossinogenici di *C. diphtheriae* producono le esotossine letali per le cellule circostanti dell'ospite. Inoltre le esotossine trasportate dal sangue danneggiano anche le cellule di organi distanti, provocando lesioni nelle vie respiratorie, nell'orofaringe, nel miocardio, nel sistema nervoso (alterazioni degenerative dei nervi cranici o periferici soprattutto a carico delle fibre motorie), e nei reni. La difterite cutanea può verificarsi quando una qualsiasi lesione dei tegumenti viene colonizzata dal *Corynebacterium diphtheriae*. Lacerazioni, abrasioni, ulcere, ustioni e altre ferite sono potenziali serbatoi del microrganismo.

Il periodo di incubazione varia tra 1 e 4 giorni, seguito da un periodo prodromico compreso tra 12 e 24 h. All'inizio il paziente con difterite tonsillare o delle fauci presenta soltanto una modesta faringodinia, disfagia, febbre moderata. La malattia può decorrere in modo lieve, ma quando progredisce, la disfagia, la tossiemia e la prostrazione sono evidenti. L'edema faringeo e laringeo può ostruire le vie respiratorie. Talvolta le pseudo-membrane già formate che ostruiscono parzialmente le vie aeree possono staccarsi all'improvviso, causando un'ostruzione completa. Le lesioni della difterite cutanea non sono morfologicamente specifiche. Esse si manifestano generalmente agli arti e, se non vengono curate, possono diventare insensibili al dolore a causa dell'infiltrazione di esotossina. Alterazioni ECG non significative si verificano nel 20-30% dei pazienti. La presenza di dissociazione atrio-ventricolare, blocco cardiaco completo e aritmie ventricolari si associano a un alto tasso di mortalità. La miocardite si evidenzia di solito al 10o-14o giorno, ma può apparire in qualsiasi momento tra la 1a e la 6a settimana; ne può conseguire una insufficienza cardiaca, con possibilità di morte improvvisa.

I pazienti con diagnosi di difterite devono essere ricoverati in reparti di terapia intensiva e trattati al più presto con antitossina difterica. Inoltre è necessaria

un'assistenza intensiva con particolare riguardo all'alimentazione, all'assunzione di liquidi, e all'ossigenazione costante della funzione respiratoria cardiaca. Il trattamento antibiotico è necessario per eradicare dall'organismo e prevenire la diffusione del *Corynebacterium diphtheriae*.

### **La vaccinazione antidifterica, in Italia, è obbligatoria.**

Il raggiungimento ed il mantenimento nel tempo di elevate coperture vaccinali in età pediatrica, particolarmente a partire dalla seconda metà degli anni '60, quando la vaccinazione antidifterica è stata eseguita routinariamente in associazione con l'antitetanica, ha consentito una rapida diminuzione del numero di casi. Dal 1990 al 2003 sono stati riportati complessivamente 5 casi tra confermati in laboratorio e probabili, di cui l'ultimo nel 1995. Di questi casi, uno (mortale) era importato dall'estero mentre un altro, ad esito altrettanto infausto, riguardava una bambina italiana non vaccinata contro la difterite. Peraltro la difterite è ancora presente in molte parti del mondo, tra cui l'Europa dell'est dove negli anni '90 si è verificata una vasta epidemia, con oltre 250.000 casi. Il rischio di malattia è quindi sempre attuale; la diminuzione della copertura vaccinale tra i bambini, la presenza di sacche di popolazione in condizioni social-mente disagiate, i frequenti viaggi internazionali rappresentano potenziali fattori di rischio per la diffusione.

### **La malattia**

La difterite è quindi, una grave malattia infettiva causata dall'azione di una tossina (tossina difterica) prodotta da batteri che si trasmettono per via aerea. Solitamente la difterite inizia con mal di gola, febbre moderata, tumefazione del collo. Molto spesso i batteri della difterite si moltiplicano nella gola (faringe) dove si viene a formare una membrana di colore grigiastro che può soffocare la persona colpita dalla malattia. A volte queste membrane si possono formare anche nel naso, sulla pelle o in altre parti del corpo. La tossina difterica, diffondendosi tramite la circolazione sanguigna, può causare paralisi muscolari, lesioni a carico del muscolo cardiaco con insufficienza cardiaca, lesioni renali, fino a provocare la morte della persona colpita. La letalità della difterite è di circa il 5% (500 ogni 10.000), ma in molti casi, nei sopravvissuti, permangono danni permanenti a carico di cuore, reni, sistema nervoso. In Italia, prima dell'avvento della vaccinazione di massa (al termine della seconda guerra mondiale) si registravano annualmente alcune decine di migliaia di casi di difterite con più di mille morti ogni anno. I casi di malattia si sono ridotti, fino a scomparire quasi del tutto alla fine degli anni '70, dopo che la vaccinazione antidifterica è stata praticata in forma estensiva in associazione con quella antitetanica.

### **Il vaccino**

Il vaccino antidifterico, disponibile fin dal 1920, è costituito da anatossina difterica, cioè dalla tossina originaria resa innocua mediante procedimenti chimici che conservano però la sua capacità di stimolare la produzione di anticorpi protettivi (analogamente a quanto accade per l'anatossina tetanica). Il vaccino antidifterico è solitamente combinato con il vaccino antitetanico, al quale si accomuna per modo e

calendario di somministrazione, e con il vaccino antipertossico acellulare (DTaP). Attualmente è usato spesso nella forma combinata con gli altri vaccini indicati per l'immunizzazione dei nuovi nati I neonati e i bambini di età inferiore ai sette anni dovrebbero ricevere il vaccino DTaP. La vaccinazione inizia ai due mesi di età. I vaccini per la pertosse non sono attualmente raccomandati per i bambini dopo il settimo compleanno, per cui i richiami oltre questa età vengono eseguiti solo con vaccino Td (tetano-difterite adulti).

### **Dosi e calendario**

Il ciclo di base è costituito da tre dosi di vaccino, da praticare entro il primo anno di vita del bambino (al terzo, quinto e undicesimo mese) contemporaneamente alle altre vaccinazioni infantili; una quarta dose di richiamo viene proposta nel sesto anno. Ulteriori richiami sono quindi previsti, per conservare una buona immunità, con cadenza decennale con il vaccino Td (tetano- difterite adulti). Per quanto riguarda gli adulti, il ciclo comprende tre dosi di cui le prime due praticate a distanza di circa due mesi l'una dall'altra e la terza a distanza di 6-12 mesi dalla seconda. I richiami sono previsti ogni dieci anni. La vaccinazione antidifterica, a ciclo ultimato, conferisce una protezione pressoché totale. La durata della protezione nel tempo è molto lunga e ulteriormente garantita

## Pertosse

***Malattia infettiva acuta altamente contagiosa causata dalla specie batterica *Bordetella pertussis* caratterizzata da una tosse parossistica o spasmodica.***

La trasmissione avviene, nella quasi totalità dei casi, a seguito dell'aspirazione della *Bordetella pertussis* immessa nell'aria dal paziente infetto soprattutto durante lo stadio catarrale e parossistico precoce.

Il periodo di incubazione varia da 7 a 14 giorni (massimo 3 settimane). In questo periodo il batterio invade la mucosa di naso-faringe, trachea, bronchi e bronchioli aumentando la secrezione di muco, che inizialmente è fluido per poi diventare viscido e denso.

La malattia non complicata dura dalle 6 a 10 settimane nelle quali possono identificarsi tre stadi:

- **stadio catarrale:** generalmente con starnuti, lacrimazione o altri segni di raffreddore
- **stadio parossistico:** inizia dopo 10-14 giorni quando la tosse peggiora per gravità e numero di accessi.
- **stadio della convalescenza:** inizia generalmente entro 4 settimane; gli attacchi parossistici diventano meno frequenti e gravi.

Le complicanze respiratorie sono le più frequenti, compresa l'asfissia nei lattanti. La broncopneumonia può essere fatale a qualsiasi età. Per gravi parossismi e conseguente anossia si possono verificare emorragie cerebrali o oculari. L'emorragia o l'edema cerebrale e l'encefalite tossica possono provocare paralisi spastica, ritardo mentale o altri disturbi neurologici.

La pertosse è una malattia seria nei bambini di età inferiore ai 2 anni; la mortalità è di circa 1-2% nei bambini di età inferiore a 1 anno. La maggior parte delle morti è causata da broncopneumonia e complicanze cerebrali. Nei bambini più grandi e negli adulti, questa malattia, pur essendo fastidiosa, raramente è grave, fatta eccezione per gli anziani. Per i bambini gravemente ammalati si raccomanda l'ospedalizzazione per valutare la progressione della malattia e prevenire e trattare le complicanze, prestando particolare attenzione all'alimentazione, all'assunzione di liquidi e all'ossigenazione. Una adeguata copertura antibiotica risulta efficace nella fase catarrale mentre successivamente può risultare utile al fine di evitare infezioni da parte di altre specie batteriche. L'elevata copertura vaccinale ha ridotto drasticamente l'incidenza della malattia; infatti, dal 1999 al 2003, il numero di casi notificati ha raggiunto il minimo storico, con meno di 2.000 casi segnalati per anno. Il numero dei casi si è ridotto soprattutto tra i bambini di età inferiore ai 5 anni, dove è maggiore la percentuale di vaccinati. I dati della sorveglianza pediatrica sentinella (SPES) mostrano infatti che la fascia di età più colpita è quella 10-14 anni (incidenza 2003: 1.26/100.000), mentre l'incidenza minore si osserva nei bambini di età inferiore ad un anno (incidenza 2003: 0.85/100.000). Questo dato è confortante, soprattutto perché la pertosse è più grave nei bambini più piccoli. I dati italiani di sorveglianza indicano

infatti che tra i bambini, che contraggono la pertosse nel primo anno di vita, uno ogni 14 viene ricoverato, e di questi uno ogni 850 muore. Anche se la pertosse negli adulti ha di solito un decorso non complicato, dati internazionali e nazionali mostrano come l'infezione in questa fascia di età sia una forma importante di contagio per i bambini nel primo anno di età.

### La malattia

La pertosse è una malattia batterica causata dal batterio la *Bordetella pertussis*. È una delle malattie infettive più contagiose che si conoscano tanto che un bambino con pertosse può contagiare fino al 90% di bambini non immuni con cui viene a contatto nel periodo infettivo. Si trasmette per via aerea da persona a persona con la tosse o gli starnuti. La malattia esordisce solitamente con raucedine e produzione di catarro denso. Successivamente si manifesta una tosse convulsiva e ostinata che rende difficoltosa la respirazione e persino l'alimentazione. Questa fase può durare fino a 2-3 settimane. Gli accessi di tosse solitamente si concludono con un tipico "urlo inspiratorio" e l'espulsione di un blocchetto di catarro molto denso e vischioso e sono seguiti, a volte, da conati di vomito. La malattia è tanto più grave quanto più precocemente colpisce il bambino. In questi casi si deve spesso ricorrere al ricovero in ospedale a causa delle complicanze della pertosse. Le complicanze polmonari e cerebrali della pertosse sono anche responsabili di un certo numero di decessi (circa 50 ogni 10.000 casi), soprattutto nei primi sei mesi di vita. In Italia, fino all'inizio degli anni '90 venivano segnalati oltre 13.000 casi di pertosse ogni anno; la graduale diffusione della vaccinazione, introdotta come pratica volontaria a partire dal 1970, ha favorito il progressivo calo del numero di casi che oggi si attestano su qualche migliaio all'anno. La percentuale di neonati italiani vaccinati contro la pertosse varia da regione a regione (da 70% a 97%).

### Il vaccino

Il vaccino consiste in una sospensione sterile di **ceppi** di *Bordetella pertussis* inattivati, in genere con il calore, la formaldeide oppure la glutaraldeide. Può anche essere costituito da frazioni batteriche del microorganismo. Frazioni batteriche o batteri interi inattivati si trovano in una soluzione salina oppure in altra soluzione isotonica col sangue. Questa preparazione può anche essere adsorbita su alluminio idrossido, alluminio fosfato o calcio fosfato. Il vaccino per essere efficace deve avere un'attività stimata non inferiore a 4 U.I./dose (dose non superiore a 1 ml). Al vaccino è possibile aggiungere un adeguato conservante antimicrobico. Il ceppo od i ceppi di *Bordetella pertussis*, inattivati, oppure le frazioni batteriche, sono stati espressamente selezionati in laboratorio per la loro elevata antigenicità. 25 mg di vaccino liofilizzato sono equivalenti a 46 U.I. della seconda preparazione standard internazionale. Sviluppato negli anni '50, il vaccino cellulare, ottenuto da sospensioni di *Bordetella pertussis*, oggi non viene praticamente più utilizzato a causa dei numerosi dubbi e controversie esistenti riguardo alla sua presunta tossicità. Attualmente in terapia si preferisce optare per l'impiego di vaccini di tipo acellulare. I vaccini acellulari sono costituiti sostanzialmente da proteine del batterio e precisamente dalla tossina pertossica

detossificata chimicamente oppure ottenuta mediante tecniche di ingegneria genetica a partire da un ceppo mutante di *Bordetella pertussis*. 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. La proteina ricombinante PT 9K/129G, una proteina mutante non tossica della tossina della pertosse (PT), ottenuta mediante manipolazione genetica, ha dimostrato di mantenere inalterate le proprietà immunologiche della molecola originale, ma è priva di tossicità. PT 9K/129G ha dimostrato la sua efficacia in modelli animali, si è rivelata sicura, in grado di indurre alti titoli di anticorpi neutralizzanti la tossina, così come in grado di generare memoria immunologica.

Al vaccino acellulare vengono costantemente aggiunti anche l'emoagglutinina filamentosa (FHA) e la pertactina (PRN), una proteina della superficie esterna del batterio, con attività di adesione. La pertactina ha un peso molecolare di 69 KD ed è altamente immunogenica, rappresentando uno dei vari fattori di virulenza di *Bordetella pertussis*. Vengono inoltre aggiunte fimbrie 2 e 3, purificato ed inattivato, che hanno lo scopo di favorire l'adesione di *Bordetella pertussis* sull'epitelio ciliato del tratto respiratorio. Il vaccino della pertosse viene identificato mediante agglutinazione dei batteri del vaccino con un siero specifico di *Bordetella pertussis*. L'attività viene determinata confrontando la dose di vaccino in grado di proteggere i topi da una dose letale di *Bordetella pertussis*, inoculata per via intracerebrale, con la dose di riferimento espressa in U.I. che assicura la medesima protezione. L'attività misurata non deve essere inferiore a 4 U.I. per dose umana singola (1 ml) e il limite fiduciale inferiore non deve essere minore di 2 U.I. per dose umana singola (1 ml).

### **Dosi e calendario**

Come per il vaccino contro il tetano e la difterite, il ciclo vaccinale è costituito da tre dosi di vaccino, da praticare entro il primo anno di vita del bambino (al terzo, quinto e undicesimo mese) contemporaneamente alle altre vaccinazioni infantili; una quarta dose di richiamo viene proposta nel sesto anno. Non sono previsti altri richiami.

### **Efficacia del vaccino**

La protezione conferita dalla vaccinazione antipertossica è di circa l'85%. Raramente, la pertosse può colpire soggetti vaccinati, questo avviene soprattutto se è passato molto tempo dal completamento del ciclo vaccinale di base; nei vaccinati, comunque, la pertosse si presenta in forma meno grave.

## Poliomielite

La poliomielite è una grave malattia infettiva a carico del sistema nervoso centrale.

*Colpisce i neuroni motori localizzati nel midollo spinale.*

*Gli agenti che causano la poliomielite sono i tre tipi di polio-virus (1, 2 e 3), appartenenti al genere enterovirus.*

La via di contagio per questi virus è quella oro-fecale, ed avviene attraverso l'ingestione di acqua o cibi contaminati o tramite la saliva e le goccioline emesse con i colpi di tosse e gli starnuti da soggetti ammalati o portatori sani.

Il poliovirus si moltiplica nella mucosa oro-faringea, nell'intestino e nei tessuti linfatici sottostanti.

Il virus attacca il tessuto nervoso e può determinare malattie di gravità variabile, delle quali la più grave è la poliomielite anteriore acuta, caratterizzata da paralisi flaccida degli arti. All'inizio (1-2 giorni) non si manifestano sintomi specifici, ma sono presenti febbre, disturbi a livello gastroenterico, stato di prostrazione generalizzato e dolori agli arti. Successivamente si susseguono uno stadio privo di sintomi (1-9 giorni) e uno stadio preparalitico (2-4 giorni) con un altro aumento della temperatura e sintomi uguali a quelli della meningite batterica, oppure sintomi quali debolezza muscolare, mancanza di riflessi e tremori. Solo nell'1% dei casi segue la paralisi flaccida, che può avere una forma spinale (perché colpisce gli arti inferiori, il diaframma e la muscolatura intercostale) o una forma bulbospinale (perché colpisce i muscoli della respirazione, della circolazione e i nervi cranici).

<b>POLIOMIELEITE</b>	<b>Agente eziologico</b>	Poliovirus tipo 1, 2 e 3, genere Enterovirus, famiglia Picornaviridae.
	<b>Trasmissione</b>	Il contagio avviene principalmente per via oro-fecale, attraverso l'ingestione di acqua o cibi contaminati o, in misura minore, per via oro-orale tramite la saliva e le goccioline emesse con i colpi di tosse e gli starnuti da soggetti ammalati o portatori sani.
	<b>Sintomi</b>	Sintomi iniziali sono febbre, stanchezza, vomito, irrigidimento del collo e dolori agli arti. Una minima parte delle infezioni, circa l'1%, porta a una paralisi flaccida irreversibile, mentre il 5-10% dei malati muore a causa della paralisi dei muscoli dell'apparato respiratorio.
	<b>Vaccinazione</b>	Esistono due tipi di vaccini diversi: quello "inattivato" di Salk (IPV), da somministrare con iniezione intramuscolo, e quello "vivo attenuato" di Sabin (OPV), da somministrare per via orale. Dal 2002, anno in cui la Regione Europea dell'OMS è stata dichiarata polio-free, in Italia è stata adottata in modo definitivo la vaccinazione obbligatoria con virus inattivato (IPV) consentendo di mantenere l'immunità nella popolazione.
	<b>Ieri</b>	Nel 1988 la malattia era endemica in 125 Paesi e paralizzava all'anno più di 350 mila bambini. Grazie alla campagna di eradicazione, sono stati eradicati i poliovirus tipo 2 e tipo 3, rispettivamente nel 1999 e nel 2012.
	<b>Oggi</b>	La malattia, causata dal sierotipo 1, è ancora presente in Afghanistan e Pakistan. Nei Paesi dichiarati polio-free continuano la sorveglianza attiva e la vaccinazione antipolio, al fine di mantenere lo stato di eradicazione.
	<b>Domani</b>	Sono in aumento gli sforzi per eliminare la malattia dai Paesi in cui ancora è presente; contemporaneamente sarà sempre maggiore la necessità di una fitta sorveglianza dei casi e la vaccinazione attiva della popolazione. Lo sforzo umano è davvero ad un passo dall'eradicazione mondiale della poliomielite.

## La malattia

La poliomielite è una malattia, causata da 3 tipi di virus intestinali, che si trasmette da uomo a uomo per via alimentare attraverso feci e saliva. In circa il 95% delle persone infettate dai virus della polio non si manifesta alcun disturbo. Sintomi minori possono comprendere mal di gola, febbre moderata, nausea e vomito. In alcuni casi (1-2%) si può manifestare rigidità di collo, della schiena o delle gambe, ma senza paralisi. Invece, in meno dell'1% dei casi (all'incirca in uno ogni 1000 infezioni) si verifica la paralisi. In talune circostanze i virus poliomielitici possono causare anche paralisi respiratorie rendendo così impossibile la respirazione autonoma. Alcune persone possono recuperare la funzionalità muscolare in modo completo, tuttavia sono possibili ricadute dopo 30-40 anni con dolori muscolari e progressivo indebolimento. Prima dell'avvento della vaccinazione antipolio, annualmente in Italia si verificavano alcune migliaia di casi (un picco fu registrato nel 1958 con più di 8.000 casi) ai quali si associavano centinaia di decessi; erano colpiti per lo più bambini in età scolare e per tale motivo la malattia venne anche chiamata "paralisi infantile". Dopo l'introduzione della vaccinazione avvenuta in Italia prima con il vaccino Salk (nel 1957) e poi con il vaccino Sabin (nel 1964) la malattia subì una drastica riduzione fino alla definitiva scomparsa di casi avvenuta all'inizio degli anni '80. Oggi la poliomielite risulta eliminata in tutti i paesi industrializzati, mentre in alcuni paesi in via di sviluppo si registra tuttora qualche migliaio di casi di poliomielite paralitica. Tuttavia, grazie alle attività per l'eradicazione della poliomielite, il numero dei casi di poliomielite è diminuito, anche in questi paesi, di oltre l'85% in poco più di un decennio.

### **Poliomielite: gli ultimi casi italiani**

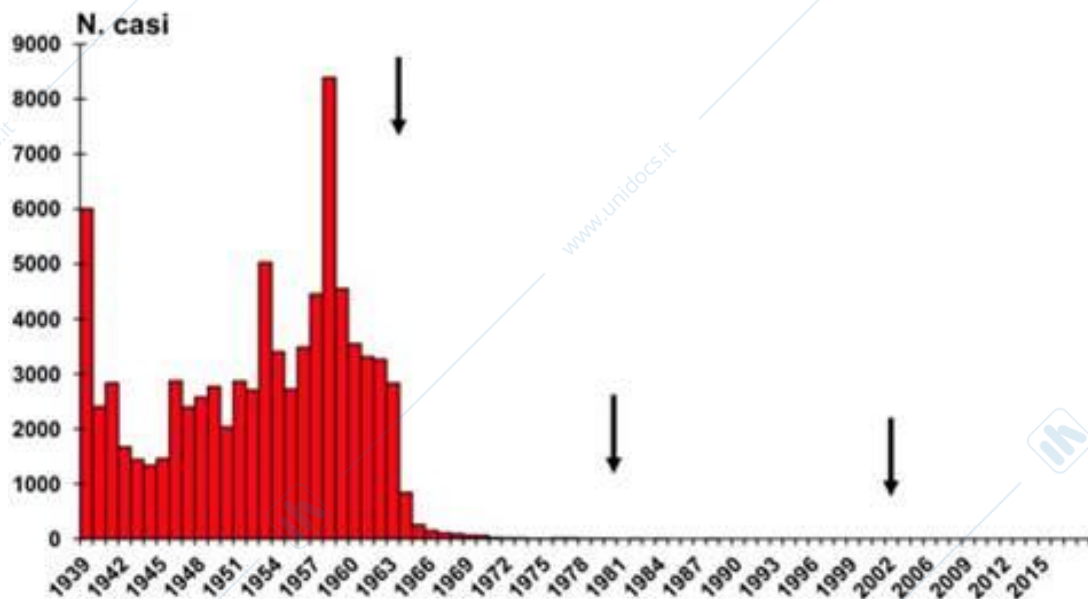
*Gli ultimi due casi di poliomielite da poliovirus selvaggio di tipo 1 indigeno si sono verificati in Campania nel 1982. Come altri paesi dell'Europa Occidentale, l'Italia è quindi verosimilmente libera da polio dal 1983.*

*Dai tre casi importati, bambini che avevano contratto la malattia nei Paesi di origine e che solo successivamente sono venuti in Italia, sono stati isolati poliovirus selvaggi di sierotipo 1 e 3, (un caso nel 1982 dalla Libia, un caso nel 1984 dall'Iran, ed uno nel 1988 dall'India).*

*I casi autoctoni di poliomielite (17 casi in riceventi il vaccino e due contatti non vaccinati) sono stati per la maggior parte causati da poliovirus "Sabin-like" retromutati di sierotipo 2 e 3, questo rientra nel trend dei paesi industrializzati utilizzando l'Oral PolioVaccine (OPV) come vaccino dell'obbligo.*

Tra il 1939 ed il 1962, prima dell'introduzione della vaccinazione di massa, ogni anno in Italia venivano segnalati in media circa 3.000 casi di poliomielite paralitica, con un picco di 8.300 casi nel 1958. A partire dai primi anni '60, l'incidenza della malattia si è drasticamente ridotta (vedi figura). L'ultimo caso in Italia da virus selvaggio si è verificato nel 1982. Essendo l'uomo l'unico ospite del virus, attraverso la vaccinazione è possibile rag-giungere la sua scomparsa (eradicazione). Tuttavia, finché la malattia sarà presente anche in un'unica area del mondo, esisterà un rischio di importazione del virus e quindi di contrarre

l'infezione. Per tale motivo è necessario continuare a proteggere la popolazione con la vaccinazione. In Italia, come per difterite, tetano e pertosse, anche per la vaccinazione contro la poliomielite si è osservata nel 2014 una diminuzione della copertura al 94,7% dopo anni di mantenimento al di sopra del livello raccomandato dall'OMS (95%). Tale andamento negativo è stato confermato anche dal valore registrato per l'anno 2015 (93,4%), causando preoccupazione tra gli esperti di sanità pubblica.



La drastica riduzione della poliomielite, così come l'eradicazione del vaiolo, rappresenta uno dei più grandi successi della vaccinazione e dei programmi nazionali di immunizzazione, tanto da meritare un apposito capitolo di questo volume. Eppure, a maggio 2014, l'OMS ha dichiarato la recente diffusione di poliovirus selvaggio al di fuori delle ultime aree considerate allora endemiche (Afghanistan, Pakistan e Nigeria, dichiarata dall'OMS polio-free nel settembre 2015, ma con due casi nel 2016), "un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale" tale da richiedere a tutti i viaggiatori da e per le aree colpite una completa copertura vaccinale contro la malattia. Tra i Paesi ad elevato rischio di diffusione internazionale è stato incluso Israele, una nazione che conta quasi quattro milioni di turisti all'anno, di cui solo 170 mila provenienti dall'Italia. Sempre nel 2014 un'epidemia in Medio Oriente, ai confini con l'Europa, ha richiesto molte giornate di vaccinazione nazionali per arginare una eventuale diffusione della malattia.

### Il vaccino

Esistono due tipi di vaccino, entrambi efficaci nel prevenire la malattia: il vaccino OPV (cioè vaccino antipolio orale vivo attenuato, il vaccino di Sabin) e il vaccino IPV (vaccino antipolio inattivato o ucciso, di Salk). Dopo un primo utilizzo del vaccino di

Salk, somministrato per via iniettiva, la strategia vaccinale di massa, in Italia come in altri paesi, fu indirizzata al vaccino di Sabin il quale era anche in grado di aumentare la protezione "di popolazione". Dopo la scomparsa della poliomielite naturale, causata dai virus cosiddetti "selvaggi" la vaccinazione con il vaccino antipoliomielitica orale, a causa della seppur remota possibilità di causare paralisi vaccinale da parte dei virus viventi attenuati del vaccino Sabin, è stata parzialmente modificata con la reintroduzione del vaccino di Salk, non gravato da questo effetto avverso. Per l'immunizzazione dei nuovi nati, di solito oggi, viene utilizzato il vaccino esavalente che oltre a proteggere contro la polio (componente inattivata tipo Salk) previene anche la difterite, il tetano, l'epatite virale B, la pertosse e le infezioni invasive da Hib.

### **Chi dovrebbe essere vaccinato?**

I bambini e i giovani che non sono stati vaccinati da bambini, dovrebbero ricevere il vaccino. I soggetti immunodepressi o contatti famigliari di soggetti che hanno malattie che deprimono il sistema immunitario non devono essere vaccinati con vaccino OPV (vivente) ma devono eseguire l'intero ciclo con vaccino IPV (ucciso). I bambini al di sotto del mese di età che viaggiano in aree dove la polio è endemica possono ricevere una dose di OPV .

### **Dosi e calendario**

Fino a qualche anno indietro il ciclo di base era costituito da tre dosi di vaccino, da praticare entro il primo anno di vita del bambino contemporaneamente alle altre vaccinazioni infantili; una quarta dose di richiamo veniva praticata nel terzo anno. Il calendario della vaccinazione antipolio in Italia consisteva nella somministrazione di due dosi di vaccino Salk (ucciso) seguite da due di vaccino Sabin (vivo attenuato). Le prime due dosi di vaccino Salk erano somministrate per via intramuscolare, generalmente in forma combinata con altri vaccini pediatrici rispettivamente nel corso del terzo e del quinto mese di vita del bambino, mentre le altre 2 dosi di vaccino antipolio erano somministrate per bocca nel corso dell'undicesimo mese e del terzo anno.

Oggi il ciclo di base è costituito da tre dosi di vaccino di Salk, da praticare entro il primo anno di vita, contemporaneamente alle altre vaccinazioni infantili; una quarta dose di richiamo viene praticata nel corso del terzo anno. Non sono previsti attualmente altri richiami.

Efficacia del vaccino: Entrambi i tipi di vaccino (Salk e Sabin) sono molto efficaci e la protezione è praticamente assoluta. Dopo la prima dose di vaccino Salk, l'efficacia è già del 90%; sale al 99% dopo la seconda dose. La durata della protezione, pur non essendo certa, è probabilmente molto lunga. Il vaccino Sabin è altrettanto efficace e la protezione conferita con questa vaccinazione dura per tutta la vita.

### **Effetti collaterali**

Per quanto riguarda il vaccino IPV Salk, la maggior parte dei soggetti vaccinati non lamenta alcun problema; in alcuni casi si può avere dolore in sede di iniezione. Usare farmaci a base di paracetamolo (non aspirina) o panni freddi , se necessario, per

ridurre il dolore. Non sono noti episodi di grave intolleranza alla vaccinazione; tuttavia se si dovesse manifestare una grave reazione allergica, essa potrebbe comparire nell'arco di alcuni minuti - alcune ore dopo la vaccinazione e caratterizzata da difficoltà respiratorie e shock. Se si verifica una reazione moderata o grave, dovete rivolgervi immediatamente al vostro medico. Anche con il vaccino OPV Sabin gli eventi collaterali sono rari e lievi: diarrea o mal di testa.

In caso di reazioni lievi: Dare da bere molti liquidi; Usare farmaci a base di paracetamolo (non aspirina). Nel caso che i sintomi si protraggano per più di due giorni può essere opportuno consultare il vostro medico per verificare che non si tratti di un comune effetto collaterale ad una vaccinazione ma i sintomi si riferiscano ad un'altra malattia che deve essere riconosciuta e trattata. Il vaccino OPV Sabin può causare, in una bassissima percentuale di casi, episodi di "paralisi associata a vaccinazione", soprattutto dopo la prima dose. Dal 1990 al 1999 in Italia si sono verificati 12 casi di polio associata a vaccino con una frequenza di 1 caso ogni 450.000 nuovi nati (pari a un caso ogni 1.8 milioni di dosi somministrate). Per questa ragione nel 1999 è stata introdotta in Italia la vaccinazione "sequenziale" che prevede l'effettuazione delle prime due dosi di vaccino con il Salk; successivamente, quando il bambino ha già formato gli anticorpi protettivi (scongiurando quindi il rischio di paralisi associate a vaccinazione), viene utilizzato il vaccino Sabin che consente una prolungata protezione.

## Epatite B

### La malattia

Il virus dell'epatite B (HBV) è trasmesso da una persona all'altra col sangue e con i fluidi corporei. Si diffonde attraverso i contatti sessuali o l'uso di iniezioni di droghe, anche se una parte delle persone che si sono infettate, circa il 30%, non ha fattori di rischio noti. È anche trasmessa ai neonati dalle madri infette. L'infezione colpisce in particolare il fegato.

I sintomi della malattia acuta da HBV variano e possono comprendere perdita di appetito, affaticamento, nausea, ittero (colore giallo degli occhi e della pelle), dolore alle articolazioni e rash cutaneo. Più della metà di questi bambini infetti non mostra segni o sintomi, anche se possono diventare portatori cronici e possono sviluppare una malattia del fegato o il tumore del fegato, più tardivamente (di solito verso i 40 anni). Più giovane è il paziente quando acquisisce la malattia, più è probabile che sviluppi una malattia cronica del fegato o il tumore.

### Sintomi e complicanze

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:

1. epatite acuta: si presenta con malessere, febbre, ittero, nausea, vomito, in altri casi è invece asintomatica. Si verifica nell' 1% delle infezioni perinatali, nel 10% dei bambini da 1 e 5 anni, nel 30 % delle infezioni da HBV nei pazienti di età maggiore ai 5 anni.
2. epatite fulminante: rapidamente ingravescente, richiede nel 90% dei casi un trapianto di fegato. Si sviluppa nel 0,1-0,6 % dei casi di epatite acuta.
3. epatite cronica: si presenta con un quadro di insufficienza epatica progressivamente ingravescente e poca sintomatologia clinica agli esordi. Progressivamente il fegato può degenerare in steatosi, necrosi, fino ad quadro di cirrosi epatica ed insufficienza funzionale dell'organo. L'infezione cronica da HBV causa anche un elevato rischio di cancro del fegato.

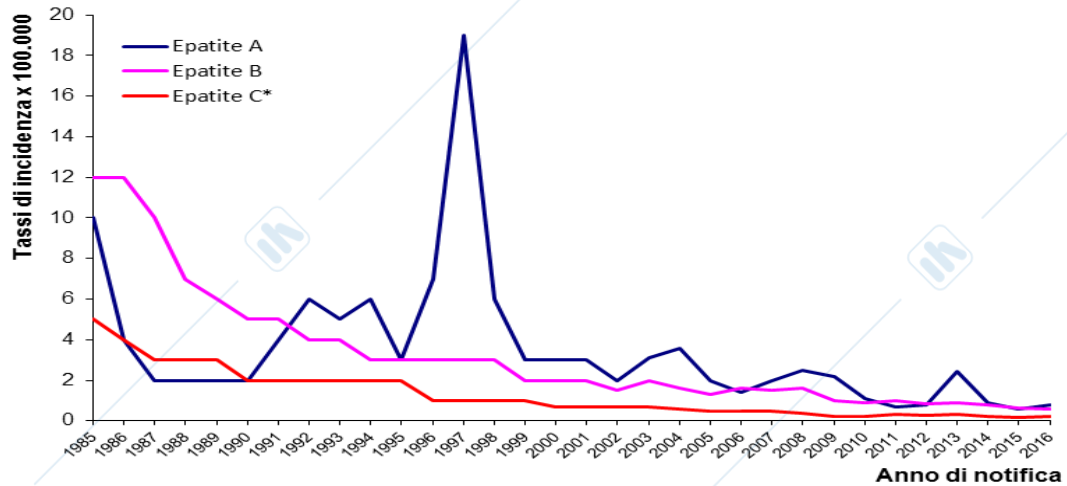
Indicativamente il 5% degli infetti da HBV contrarrà epatite cronica e le caratteristiche di progressione della malattia dipendono dall'età cui si contrae il virus: in età adulta si riscontra nel 90% dei casi infezione acuta senza cronicizzazione, mentre in età neonatale al 90% svilupperà forma cronica, nei bambini tra 1 e 4 anni al 50%. Il 25% di chi ha contratto il virus nell'infanzia morirà a causa delle sue complicanze (cirrosi, insufficienza epatica, neoplasia). L'HBV è responsabile di un aumento del rischio di sviluppo di tumore al fegato (epatocarcinoma) da 12 a 300 volte.

### Impatto sulla popolazione

Si stima che oltre 2 milioni di individui nel mondo siano stati infettati dall'HBV, che ci siano 350-400 milioni di portatori cronici dell'epatite B in tutto il mondo e 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). Ogni anno 600 .000 persone muoiono ogni anno per conseguenze acute o croniche dell'infezione dell' HBV . 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, dove vi sono circa 120.000 persone infette e la trasmissione perinatale è la modalità più frequente. Altri Paesi ad alta endemicità sono l'India (40 milioni di infetti) e Indonesia (12 milioni). In zone a bassa prevalenza, come l'Europa occidentale e gli Stati Uniti (dove c'è una prevalenza dello 0,5 %) la patologia è presente in particolari gruppi a rischio (tossicodipendenza e i rapporti sessuali non protetti, esposizione professionale e l'infezione perinatale). Nelle regioni a moderata ed alta prevalenza, i bambini hanno la prevalenza più alta di infezione da HBV: l'introduzione del vaccino dal 1982 ha ridotto drasticamente le percentuali di bambini HBV-positivi in tali Paesi, dall'8% all'1%.

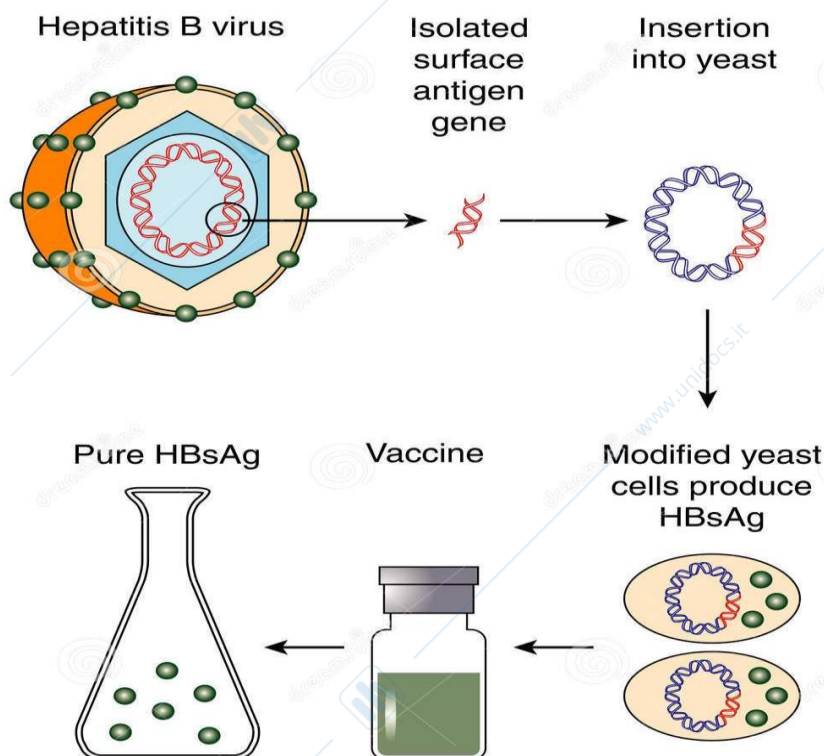
Le epatiti da Hbv, hanno mostrato un'importante e costante riduzione dell'incidenza negli ultimi decenni. Dal 2009 i tassi stimati sono stati stabili intorno a 1 caso per 100.000 abitanti; nel 2015, si è registrato nuovamente un decremento fino a 0,6 casi per 100.000 (0,1 casi per 100.000 per la fascia d'età 0-14 anni; 0,3 per la fascia d'età 15-24 anni; 0,8 per la fascia d'età  $\geq 25$  anni) (figura 1). L'esistenza di un ulteriore reale trend in diminuzione andrà tuttavia verificato nei prossimi anni. I soggetti maggiormente a rischio di contrarre l'epatite B sono quelli si età compresa tra i 35 e i 54 anni, con un'incidenza di 1,4 casi per 100.000, anche se si è assistito ad un calo dell'incidenza anche in questo gruppo di popolazione.

L'andamento complessivo negli anni dal 1985 al 2016 mostra che il più drastico decremento è avvenuto a partire dal 1991 in seguito all'introduzione della vaccinazione universale obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i dodicenni. La diminuzione di incidenza ha interessato in particolar modo i soggetti d'età 15-24 anni, (verosimilmente grazie alla vaccinazione nei dodicenni). Oggi i soggetti che sviluppano epatite B sono soprattutto maschi (75,3%) fra i 35 e i 54 anni (63,8%). Le più forti associazioni con le infezioni acute da virus Hbv si riscontrano per esposizione percutanea in corso di trattamenti cosmetici, terapie odontoiatriche e rapporti sessuali non protetti. Negli ultimi 5 anni il 19% delle infezioni acute da Hbv in Italia ha riguardato soggetti di nazionalità non italiana, provenienti da aree ad alta endemia per Hbv, in particolare dall'Europa orientale (9% del totale dei casi di epatite B acuta) e dall'Africa (4,9% dei casi).



## Il vaccino

L'attuale vaccino è costituito da una proteina della superficie del virus (HBsAg) sintetizzata utilizzando la tecnica del DNA ricombinante.



In Italia, nel Maggio 1991 fu emessa una legge per cui tutti i nuovi nati dovevano, per obbligo, ricevere il vaccino anti-epatite B contemporaneamente alla somministrazione di vaccini contro difterite, tetano e poliomielite. La legge imponeva di somministrare obbligatoriamente il vaccino anti-epatite B anche ai dodicenni in vista del prossimo inizio dell'attività sessuale; come previsto dalla legge, la vaccinazione obbligatoria degli adolescenti è terminata nel 2003, in quanto a partire da quest'anno i dodicenni

appartengono ad un classe di nascita già vaccinata nel primo anno di vita. Dunque, circa il 90% dei soggetti nati dopo il 1979 è immune nei confronti della malattia, anche se, in presenza di fattori di rischio, è comunque opportuno un controllo sierologico per verificare l'effettiva immunità.

### **Chi dovrebbe essere vaccinato?**

I bambini e gli adolescenti che non sono stati vaccinati da bambini

### **Chi non dovrebbe essere vaccinato?**

Le persone che hanno avuto una seria reazione allergica a precedenti dosi di vaccino B o componenti del vaccino Le persone che sono moderatamente o seriamente malate dovrebbero consultare il loro medico prima di prendere qualsiasi vaccino.

### **Dosi e calendario**

Nei bambini si somministrano tre dosi di vaccino ai 3, 5 e 11 mesi di vita Nei neonati da madre infetta (HBsAg positiva) si somministrano quattro dosi a 0, 1, 2 e 11-12 mesi di vita; assieme alla prima dose di vaccino si somministrano anche le immunoglobuline. Negli adolescenti e negli adulti si somministrano tre dosi a 0, 1 e 6 mesi.

### **Efficacia del vaccino**

I vaccini antiepatite B sono efficaci al 95%. Il vaccino è in uso da quasi 15 anni, e gli studi condotti confermano che l'immunità dura per tutta la vita.

## Morbillo

### Trasmissione:

secrezioni respiratorie emesse tramite starnuti, colpi di tosse e contatti stretti o, più raramente, attraverso oggetti contaminati da secrezioni respiratorie.

### Frequenza:

il morbillo è endemico in molti Paesi del mondo e colpisce soprattutto bambini tra 1 e 3 anni, generalmente tra fine inverno ed inizio primavera con episodi epidemici ogni 3-4 anni. Nel 2015 l'incidenza di morbillo in Italia è stata di 0,4 su 100.000 abitanti (CNE-SPS-ISS, 2016).

### Letalità:

nei Paesi industrializzati è dello 0,1- 0,2% (CDC, 2015), ma in quelli in via di sviluppo il morbillo è una delle maggiori cause di morte nei primi anni di vita.

### Sintomi:

debolezza, malessere, febbre, eruzioni mucose (enantema) e cutanee (esantema). Nel 30% circa dei casi si possono sviluppare una o più complicanze: diarrea, otiti medie, mastoiditi, sinusiti, polmoniti. Più rare, ma temute soprattutto nella prima infanzia, sono le laringiti stenose, le bronchioliti e le complicanze neurologiche come l'encefalomielite acuta demielinizante, che si verifica nello 0,1% dei casi con una letalità del 15% e gravi sequele invalidanti.

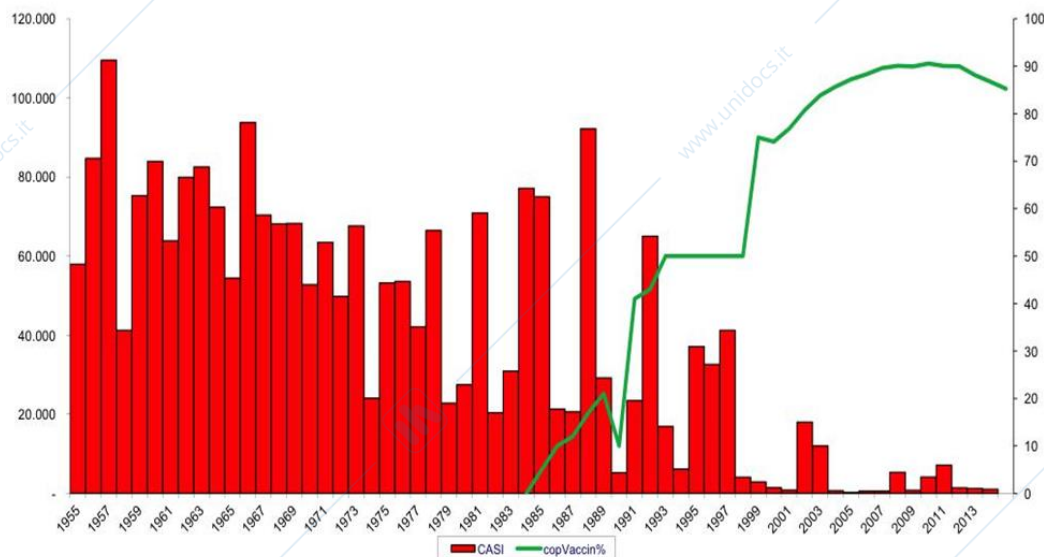
### Caratteristiche particolari:

complicanza tardiva rara (1/1.000.000), ma infausta, è la panencefalite sclerosante suba-cutanea (PESS) che esordisce 3-10 anni dopo l'infezione acuta ed è caratterizzata da un progressivo e letale deterioramento neurologico che conduce a morte entro 1-2 anni.

Attualmente la diffusione del morbillo è massima nei Paesi del Sud Est Asiatico, del Pacifico Occidentale e dell'Africa con 114.900 morti nel mondo nel 2014. In molte nazioni europee il morbillo non è più endemico, ma negli ultimi anni si sono verificate epidemie in Austria, Francia, Germania, Italia, Svizzera, Inghilterra. In Italia, in epoca prevaccinale, il numero di notifiche di morbillo variava tra 20.000 e 80.000 all'anno. L'incidenza è stata modificata dall'introduzione della vaccinazione, avvenuta nel 1976 e resa effettivamente disponibile all'inizio degli anni '90 (Grafico). Negli ultimi venti anni, in Italia, si è assistito ad alcune epidemie con migliaia di casi e qualche decesso. Quella del 2002-2003 ha interessato particolarmente la regione Campania con

l'ospedalizzazione di più di 600 individui, 16 casi di encefalite e 4 morti. La distribuzione geografica dei casi ha coinciso strettamente con quella della copertura vaccinale, più bassa nel Sud Italia. Infatti, nonostante la copertura vaccinale per il morbillo sia andata aumentando dopo il 1998, nel 2000 la percentuale di bambini vaccinati entro i 24 mesi era ancora inferiore all'80% e in molte aree del Sud non raggiungeva il 60%, attestandosi in Campania al 53%. La copertura vaccinale è cresciuta negli ultimi anni, ma una flessione è osservabile negli ultimi due anni.

A causa dell'estrema pericolosità e dell'alta contagiosità del virus, l'OMS ha promosso un piano per l'eliminazione del morbillo, stabilendo come target dell'eliminazione un'incidenza inferiore a 1 caso su 1.000.000 abitanti in un periodo di 12 mesi. Eppure, specie nei Paesi ricchi, tende a persistere nella popolazione l'erronea percezione che la malattia sia innocua e il vaccino pericoloso. Questo paradigma è in parte legato ad una "frode" scientifica, il famoso caso Wakefield, dal nome del medico che nel 1998, pubblicando un articolo che suggeriva una possibile, ma mai provata, associazione tra autismo e vaccinazione trivalente, insinuò un senso di sfiducia contro il vaccino che ancora oggi, dopo la dimostrazione che l'articolo fosse in realtà un falso scientifico e per questo ritrattato dalla rivista, fa sentire i suoi effetti nefasti: è di marzo 2015 la notizia che a Roma una bambina di 4 anni sia deceduta, a causa di una panencefalite sclerosante subacuta, complicanza rara ma infausta del morbillo contro cui la bambina non era stata vaccinata.



Numero di casi di morbillo e copertura vaccinale per morbillo a 24 mesi, Italia.

# RIAP

Rivista di Immunologia  
e Allergologia Pediatrica  
due 2018 ■ 10-14

vaccini



## L'epidemia di morbillo in Italia nel 2017

Antonietta Filia  
Antonino Bella  
Martina Del Manso  
Maria Cristina Rota

Istituto Superiore di Sanità,  
Dipartimento Malattie Infettive

**Parole chiave: morbillo,  
Italia, epidemia, eliminazione**

### Abstract

Il morbillo è una malattia esantematica virale altamente contagiosa che può portare a severe complicanze. In Italia, la trasmissione del morbillo è ancora endemica e nel 2017 si è verificata una vasta epidemia, con 5.407 casi, inclusi quattro decessi, segnalati al sistema di sorveglianza nazionale. L'età mediana dei casi è stata 27 anni ma l'incidenza più elevata è stata registrata nei bambini sotto l'anno di età, troppo piccoli per essere vaccinati. Sono stati segnalati numerosi focolai nosocomiali, evidenziando sia il problema della bassa copertura vaccinale tra gli operatori sanitari (tra cui sono stati segnalati 334 casi) sia la necessità di mettere in atto i protocolli per la prevenzione della trasmissione del morbillo in ambito sanitario. Oltre ad aumentare le coperture vaccinali per due dosi tra i bambini (prima dose a 12-15 mesi e seconda dose a 5-6 anni), è fondamentale mettere in atto attività supplementari di vaccinazione indirizzate alle fasce di età e gruppi suscettibili.

Il morbillo è una malattia esantematica virale altamente contagiosa che può portare a complicanze gravi come la polmonite, l'encefalite, e anche il decesso. Nonostante la disponibilità di un vaccino efficace e sicuro per prevenire la malattia, a livello mondiale è ancora una delle principali cause di morte nei bambini < 5 anni (89.780 decessi per morbillo nel mondo nel 2016). I Paesi di tutte le 6 Regioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno fissato obiettivi di eliminazione del morbillo entro il 2020; finora solo la Regione delle Americhe (*Pan American Health Organization*) ha raggiunto questo importante traguardo. Per eliminare il morbillo in una determinata area geografica sono necessarie coperture vaccinali (CV) per due dosi maggiori o uguali al 95% nella popolazione.

Secondo il sesto rapporto della Commissione Regionale Europea di verifica dell'eliminazione del morbillo e della rosolia, nel 2016, 33 su 53 Stati Membri della Regione hanno raggiunto l'eliminazione del morbillo e altri nove Stati membri hanno interrotto la trasmissione endemica del morbillo per un periodo di almeno 12 mesi <sup>1</sup>. L'Italia è uno dei rimanenti nove Stati Membri della Regione dove la trasmissione del morbillo è ancora endemica (2 Stati membri non hanno inviato dati). In Italia, il vaccino antimorbillo è disponibile dal 1976 ed è raccomandato dal Ministero della Sanità dal 1979 (una dose), ma fino al 1988 la percentuale di bambini vaccinati non ha mai superato il 21%. Nel 1989 la CV stimata è stata del 41% e da allora è lentamente aumentata. Dal 2003 esiste un Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia (PNEMoRc), aggiornato nel 2010 <sup>2</sup>. Nonostante siano stati compiuti importanti progressi, tra cui: un miglioramento delle CV per la prima dose di vaccino morbillo-parotite-rosolia (MPR) nei bambini entro 24 mesi di età (dal 82,0% nel 2003 al 89,9% nel 2009, con due Regioni che avevano raggiunto nel 2009 una CV del 95%); l'introduzione della seconda dose di MPR a 5-6 anni; un miglioramento della sorveglianza epidemiologica e

### Corrispondenza

Antonietta Filia  
Istituto Superiore di Sanità,  
Dipartimento Malattie Infettive,  
Roma  
E-mail: antonietta.filia@iss.it

virologica (con l'istituzione della sorveglianza speciale per il morbillo nel 2007 e della sorveglianza integrata morbillo-rosolia nel 2013), l'obiettivo di eliminazione non è stato ancora raggiunto. Negli ultimi anni vi è stata una diminuzione delle CV per vaccino MPR e le stime relative all'anno 2016 erano pari al 87,3% per la prima dose a 24 mesi e 82,2% per la seconda dose a 5-6 anni. Pertanto, continuano a verificarsi regolarmente epidemie di morbillo<sup>3,4</sup>.

Nella Figura 1 vengono riportati i casi di morbillo segnalati in Italia per mese di insorgenza dei sintomi, a partire da gennaio 2013, anno in cui è stata istituita la sorveglianza integrata morbillo-rosolia. Dall'inizio del 2013 sono stati segnalati oltre 10.000 casi di morbillo.

### L'epidemia del 2017

Nel periodo dal 1 gennaio al 31 dicembre 2017 sono stati segnalati al sistema di sorveglianza integrata morbillo-rosolia 5.407 casi di morbillo, ponendo l'Italia al secondo posto per numero di casi segnalati nell'anno nell'intera Regione Europea dell'OMS. Il picco è stato raggiunto nel mese di marzo 2017, con 976 casi segnalati (Fig. 1).

La Figura 2 riporta il numero di casi di morbillo per Regione e P.A. Tutte le Regioni/P.A. hanno segnalato casi

ma l'88% dei casi è stato segnalato da sole 7 Regioni: Lazio, Lombardia, Piemonte, Sicilia, Toscana, Veneto, e Abruzzo. L'incidenza più elevata è stata riportata nel Lazio (333 casi/1.000.000 abitanti) seguito dall'Abruzzo (191/milione) e dal Piemonte (144/milione). L'80% dei casi è stato confermato in laboratorio, i rimanenti casi sono stati classificati come casi possibili o casi probabili secondo le definizioni europee di caso. Il 49% dei casi si è verificato in soggetti di sesso maschile. L'età mediana è stata pari a 27 anni (range: 1 giorno - 84 anni). La Figura 3 riporta la distribuzione percentuale dei casi segnalati per classe di età. La proporzione maggiore di casi, pari al 57%, è stata osservata nella classe di età 15-39 anni.

L'incidenza più elevata, invece, si è osservata nei bambini sotto l'anno di età (686 casi/milione di abitanti) (Tab. I).

L'87,6% dei casi per cui è noto lo stato vaccinale ( $n = 4.198/4.793$ ) era non-vaccinato e il 7,2% aveva effettuato una sola dose di vaccino. L'1,6% aveva ricevuto due dosi e il 3,6% non ricorda il numero di dosi. Complessivamente il 34,1% dei casi (1.845/5.407) ha riportato almeno una complicanza (Fig. 4). La complicanza più frequente è stata la diarrea, riportata in 811 casi (15,0%). Sono stati segnalati 391 casi di polmonite (7,2%) e 2 casi di encefalite. Altre complicanze riportate includono casi di stomatite (749 casi), cheratocongiuntivite (503 casi) ed epatite (458 casi). I

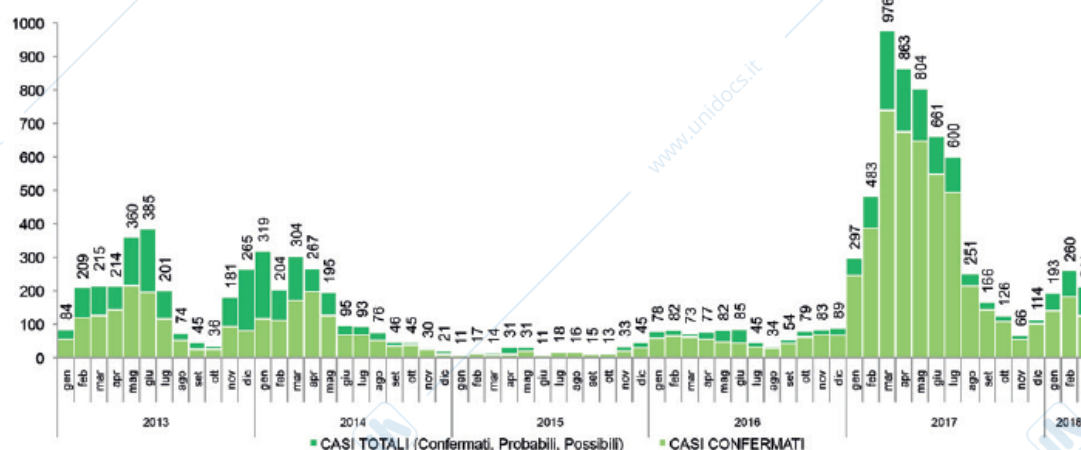
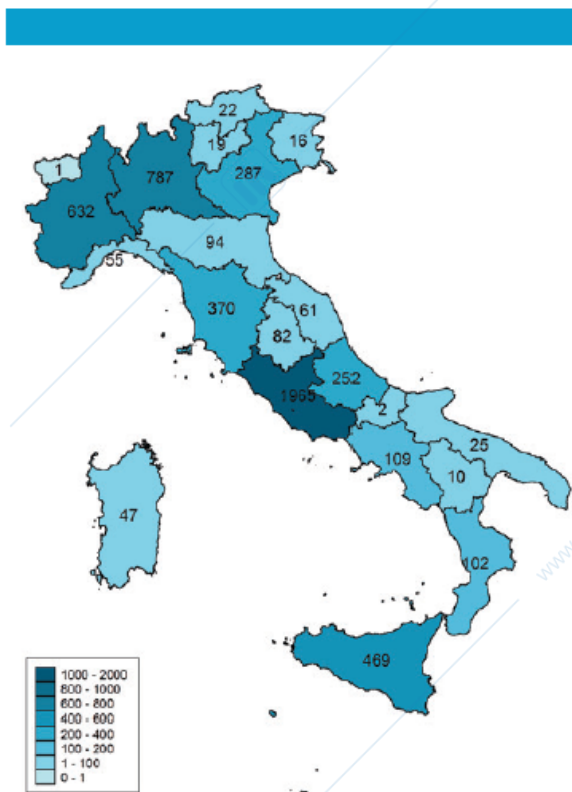
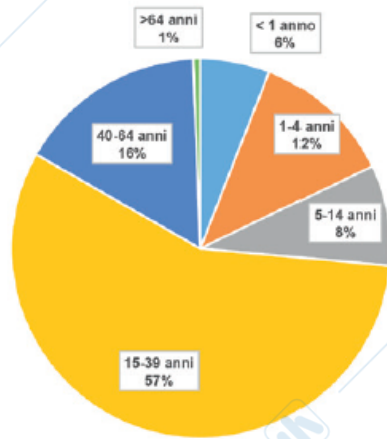


Figura 1. Casi di morbillo per mese di insorgenza dei sintomi. Italia: gennaio 2013 -marzo 2018.



**Figura 2.** Distribuzione dei casi di morbillo segnalati per Regione. Italia 2017 (N = 5.407).



**Figura 3.** Distribuzione percentuale dei casi di morbillo segnalati per classe di età. Italia 2017 (N = 5402)\*.

\* informazioni sull'età non sono disponibili per 5 casi

**Tabella I.** Numero di casi e incidenza (per milione di abitanti) dei casi di morbillo segnalati per classe di età. Italia 2017 (N = 5402)\*.

Fascia di età (anni)	N. casi	Incidenza (per milione)
<1	321	686
1-4	645	317
5-14	463	81
15-39	3.070	186
40-64	871	39
>64	32	2

\* informazioni sull'età non sono disponibili per 5 casi

due casi di encefalite riportati si sono verificati rispettivamente in un bambino con meno di due anni di età e in una persona adulta di 36 anni.

Il 45% dei casi segnalati è stato ricoverato e un ulteriore 21% è stato visitato in Pronto Soccorso.

Nel 2017, sono stati segnalati quattro decessi, di cui tre bambini sotto i 10 anni di età (rispettivamente 1, 6 e 9 anni) e una persona di 41 anni, tutti non vaccinati. In tutti i casi erano presenti altre patologie di base e la causa del decesso è stata insufficienza respiratoria.

I principali setting coinvolti sono stati gli ambiti nosocomiale, familiare, scolastico (inclusi asili nido e università), lavorativo e comunitario. Sono stati segnalati focolai anche in campi nomadi. Nell'ambito nosocomiale, sono stati segnalati 334 casi in operatori sanitari e casi in visitatori e in pazienti ricoverati per altri motivi.

Nei primi due mesi del 2018, sono stati segnalati oltre 400 casi e 2 decessi<sup>3</sup>. Ulteriori casi e altri due decessi si sono verificati nel mese di marzo 2018 in Sicilia, tra cui una ragazza di 25 anni e bambino di 10 mesi.

## Conclusioni

Il morbillo continua a circolare in Italia e causare epidemie dovute alle scarse coperture vaccinali nel corso degli ultimi 40 anni, che hanno portato all'accumulo di ampie quote di popolazione suscettibili all'infezione. L'incidenza più elevata nel 2017 è stata registrata nei

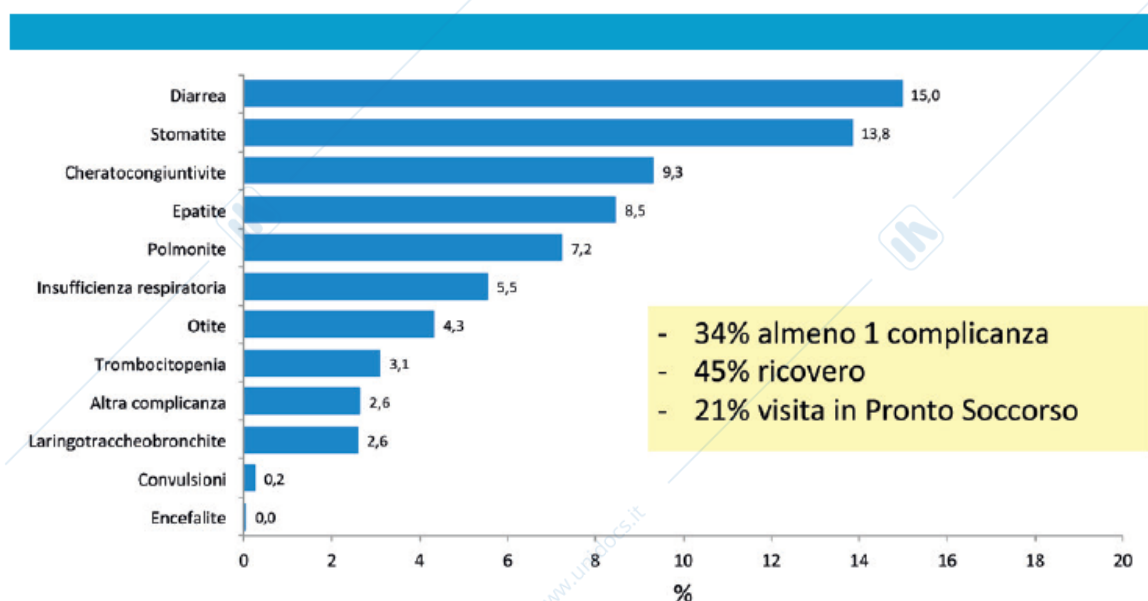


Figura 4. Complicanze riportate tra i casi di morbillo segnalati, Italia 2017 (N = 5.407).

bambini sotto l'anno di età, troppo piccoli per essere vaccinati e che dipendono dell'immunità di gruppo per essere protetti contro il morbillo. L'età mediana dei casi, pari a 27 anni, indica che esistono ampie quote di giovani adulti suscettibili. Per interrompere la trasmissione endemica del morbillo, oltre ad aumentare le coperture vaccinali tra i bambini piccoli (prima dose a 12-15 mesi e seconda dose a 5-6 anni di età), è fondamentale mettere in atto strategie e attività supplementari di vaccinazioni indirizzate agli adolescenti e adulti nelle fasce di età suscettibili. Inoltre, i numerosi focolai nosocomiali evidenziano il problema della bassa copertura vaccinale tra gli operatori sanitari e la necessità di mettere in atto i protocolli per la prevenzione della trasmissione del morbillo in ambito sanitario. A causa dell'elevata trasmissibilità del virus del morbillo, la possibilità di contagio nelle sale di attesa delle strutture sanitarie è alta, e le persone possono infettarsi dopo un tempo di esposizione relativamente breve. Il virus del morbillo può sopravvivere fino a 2 ore nell'a-

ria o su oggetti e superfici e una persona suscettibile può essere infettata anche dopo che la persona malata ha già lasciato l'ambiente. Infine, in corso di focolai epidemici è fondamentale segnalare tutti i casi sospetti, rafforzare la sorveglianza e l'indagine epidemiologica dei casi e migliorare la gestione dei focolai, seguendo le raccomandazioni contenute nel PNEMoRc<sup>2</sup> e ribadite dalla lettera circolare del Ministero della Salute del 4 aprile 2017 (Situazione epidemiologica del morbillo – Indicazioni operative per la gestione dell'epidemia in atto)<sup>5</sup>. In particolare, in assenza di controindicazioni, si sottolinea l'importanza di offrire, entro 72 ore dall'esposizione a un caso contagioso, la vaccinazione alle persone suscettibili esposte, a partire dai 6 mesi di età. Per quanto riguarda i bambini sotto i 6 mesi di età, le donne in gravidanza suscettibili e i pazienti immunodepressi esposti, in cui il rischio di complicanze è aumentato se dovessero sviluppare la malattia, si raccomanda di somministrare le immunoglobuline entro 6 giorni dall'esposizione.

### Bibliografia

- World Health Organization. Regional Office for Europe. 6th Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination. 15-17 June 2017. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf?ua=1)
- Piano nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita (PNEMoRc 2010-2015). [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=1519](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1519)
- Filia A, Del Manso M, Rota MC, et al. Morbillo e rosolia news: il bollettino della sorveglianza integrata morbillo-rosolia. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp>
- Filia A, Bella A, Del Manso M, et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult?. *Euro Surveill.* 2017;22(37):pii=30614. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.37.30614>
- Lettera circolare 4 aprile 2017 "Situazione epidemiologica del morbillo – Indicazioni operative per la gestione dell'epidemia in atto" <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58889&parte=1%20&serie=null>

## Parotite

### Trasmissione:

secrezioni respiratorie emesse tramite starnuti, colpi di tosse e contatti stretti o, più raramente, attraverso oggetti contaminati da secrezioni respiratorie.

### Frequenza:

la parotite è un'infezione endemica in quasi tutti i Paesi del mondo e interessa preferenzialmente i bambini tra 4 e 10 anni con un picco stagionale di incidenza tra l'inverno e la primavera. Può colpire anche adolescenti ed adulti, presentandosi, in questo caso, più frequentemente associata a complicanze.

### Letalità:

la malattia si risolve spontaneamente nella maggior parte dei casi entro una settimana e la letalità è di circa 1 su 10.000.

### Sintomi:

malessere, debolezza, dolori muscolari e febbre, seguiti da un ingrandimento, generalmente bilaterale, delle ghiandole parotidi (che ne giustificano il nome orecchioni con cui meglio nota la malattia). La malattia può decorrere in forma asintomatica o subclinica nel 30% dei casi. Il virus può infettare anche altre ghiandole tra cui le ovaie, i testicoli, il pancreas ed altri organi come il sistema nervoso centrale con conseguenze anche gravi: pancreatite (4%), meningite virale sintomatica (0,5-15%) ed encefalite (0,02-0,3%).

### Segni particolari:

la parotite può determinare importanti conseguenze a carico dell'udito: è, infatti, la prima causa di sordità neurosensoriale infantile acquisita con un'incidenza pari a 5/100.000 casi di malattia. In Europa il tasso di notifica della parotite riportato nel 2014 è stato di 2,5 per 100.000 abitanti, con valori più alti in Slovacchia, Irlanda, Polonia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Belgio, Spagna (ECDC, 2016). La quota maggiore di notifiche ha riguardato soggetti tra i 20 ed i 29 anni; l'ipotesi di questa tendenza, già ravvisata in anni passati, è di una diminuzione della protezione immunitaria conferita dalla malattia naturale o dalla vaccinazione ed una bassa copertura vaccinale. In Italia, a partire dal 1999, si è registrato un progressivo aumento delle coperture vaccinali e, in parallelo, un calo continuo del numero dei casi che dal 2003 sono scesi stabilmente sotto i 5.000 all'anno. La parotite è spesso considerata una malattia di scarso rilievo clinico, ma, soprattutto nei maschi che la contraggono dopo la pubertà, causa, nel 20-30% dei casi, un'orchite, ovvero un'inflammazione dei testicoli che, sebbene raramente, può essere causa di sterilità.

## Rosolia

### Trasmissione:

secrezioni respiratorie emesse tramite starnuti, colpi di tosse e contatti stretti o, più raramente, attraverso oggetti contaminati da secrezioni respiratorie.

### Frequenza:

la rosolia è endemica in tutti i Paesi del mondo, è moderatamente contagiosa e interessa prevalentemente bambini tra i 6 e i 12 anni. In assenza di coperture vaccinali adeguate dà vita ad epidemie ogni 6-9 anni. Nel 2015 l'incidenza di rosolia in Italia è stata di 0,06 su 100.000 abitanti.

### Letalità:

è una malattia autolimitantesi e la letalità è riconducibile al presentarsi di complicanze. Tuttavia, se contratta in gravidanza, può causare aborto.

### Sintomi:

la malattia determina sintomi aspecifici e linfadenopatie non dolenti con insorgenza di un esantema maculo-papulare che dura 4-5 giorni. Nel 50% dei casi la malattia decorre in maniera asintomatica. Le complicanze si verificano più frequentemente negli adulti e comprendono: artriti e artralgie, che possono interessare fino al 70% delle donne adulte, infiammazioni del sistema nervoso come neurassiti ed encefaliti (1 caso su 6.000) con letalità anche del 50%, piastrinopenia con emorragie cutanee e mucosali (1 caso su 3.000, con maggiore frequenza nei bambini).

### Segni particolari:

se acquisita in gravidanza, l'infezione può essere trasmessa al feto (rosolia congenita). Le manifestazioni cliniche variano anche in base all'epoca di infezione materna con conseguenze severe come aborto (10% dei casi) o un quadro malformativo severo a carico di apparato cardiovascolare, occhio, orecchio e sistema nervoso centrale, se contratta nel primo trimestre di gestazione.

Il tasso di notifica di rosolia a livello europeo, che nel 2015 si è attestato a 5,03 per milione di abitanti, è fortemente influenzato dal quadro epidemiologico della Polonia che nel 2015 ha contribuito al 92,5% dei casi registrati in Europa.

In Italia il numero dei casi di rosolia è diminuito marcatamente a partire dalla fine degli anni '90, contestualmente all'aumento della copertura vaccinale e si è ulteriormente ridotto con l'avvio, a partire dal 2003, del Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita (PNEMoRc).

I dati di sorveglianza per la rosolia congenita e la rosolia in gravidanza, relativi al periodo 2005 – agosto 2015, hanno riportato 77 infezioni congenite: 58 di questi bambini presentavano almeno una manifesta-zione clinica. Sono state segnalate

inoltre 163 infezioni in gravidanza. Tra le donne infette si sono state registrate 32 interruzioni volontarie di gravidanza, 1 nato morto ed 1 aborto spontaneo. I picchi maggiori di rosolia congenita degli ultimi anni si sono rilevati nel 2008 e nel 2012 (incidenza annua rispettivamente di 5,09 e 4,02 su 100.000 nati vivi) in accordo con le epidemie di rosolia post-natale in Italia degli stessi anni. La maggiore incidenza, negli anni 2005-2013, è stata riscontrata in Campania (incidenza di 8 casi su 100.000 nati vivi), una delle regioni con i più bassi tassi di copertura vaccinale per rosolia.

## Varicella

### Trasmissione:

via inalatoria o tramite contatto diretto con il contenuto delle vescicole associate alla varicella o allo Zoster. L'uomo è l'unico serbatoio noto di questo virus e la trasmissione è, quindi, solamente interumana.

### Frequenza:

la varicella ha in Italia un'incidenza di 40 casi per 1.000 e colpisce più frequentemente i bambini tra 1 e 4 anni di età.

### Letalità:

rispetto alle altre malattie tipiche dell'infanzia, la letalità della varicella è molto inferiore, 1,2-2,5 per 100.000 nella popolazione infantile, dato che aumenta da 5 a 25 volte nella popolazione adulta (> 15 anni).

### Sintomi:

la malattia esordisce con un esantema cutaneo (o rash), febbre non elevata e lievi sintomi generali, come malessere e mal di testa. Per 3-4 giorni, piccole papule rosa pruriginose compaiono su testa, tronco, viso e arti, a ondate successive. Le papule evolvono in vescicole, poi in pustole e infine in croste, destinate a cadere. La malattia, generalmente benigna, tende ad avere un decorso più aggressivo nel neonato, nell'adolescente, nell'adulto e nell'immunodepresso. Le complicanze possono verificarsi nel 2-6% dei casi. Le più comuni sono a carico della cute e dei tessuti molli (sovrainfezioni), seguite da quelle neurologiche, che colpiscono tra l'1 e il 3,5 ogni 100.000 bambini al di sotto dei 14 anni. Seguono le complicanze a carico del sistema respiratorio (es. polmoniti).

### Caratteristiche particolari:

il virus rimane latente (in genere per tutta la vita) nel sistema nervoso e nel 10-20% dei casi può risvegliarsi a distanza di anni o di decenni, solitamente dopo i 50 anni, dando luogo alla malattia Herpes Zoster, nota comunemente come "fuoco di Sant'Antonio". Questa malattia è caratterizzata da una eruzione cutanea vescicolare

dolorosa, monolaterale, solitamente limitata al territorio di innervazione del nervo in cui il virus era annidato. Può essere complicata da nevralgia post-erpetica, retinite, neurite retro-bulbare (herpes oftalmico), encefalomielite, paralisi dei nervi cranici o periferici, infezioni batteriche secondarie.

La varicella è presente in tutto il mondo e, in assenza di un programma di vaccinazione, infetta la maggior parte delle persone entro la metà della loro vita. Sulla base dei dati disponibili in Italia, si può evidenziare un picco di incidenza nel 2004, cui ha fatto seguito, negli anni successivi, una diminuzione.

Il vaccino contro la varicella non è, ad oggi, offerto gratuitamente in maniera uniforme su tutto il territorio nazionale. Solo dodici delle 21 regioni italiane (alcune recentemente) hanno introdotto la vaccinazione universale nel loro calendario per l'infanzia. Ad esempio la Regione Sicilia ha scelto di fornire il vaccino già dal 2003 ai bambini di 2 anni e agli adolescenti suscettibili dai 12 anni di età; la copertura riportata per i bambini nati nel 2005 è stata del 70%, mentre quella per gli adolescenti suscettibili nati nel 1995/1996 è stata del 45,1%. In virtù di tale politica vaccinale i tassi di incidenza annuale di varicella sono diminuiti in Sicilia da 95,7 per 1.000 persone-anno nel 2004 a 9,0 per 1.000 persone-anno nel 2007.

Nel nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 si è posta particolare attenzione all'importanza del contenimento dell'infezione da varicella: l'offerta del vaccino contro la varicella, oltre che agli adolescenti anamnesticamente negativi, è stata estesa ai bambini nel corso del 13°-15° mese; inoltre, è stata introdotta l'offerta attiva e gratuita del vaccino contro lo Zoster (Fuoco di Sant'Antonio) nei soggetti di 65 anni.

La varicella è una malattia che colpisce prevalentemente i bambini, ma è particolarmente temuta anche in altre fasi della vita, in particolare nelle donne in gravidanza e nei soggetti anziani.

Se l'infezione viene contratta all'inizio della gestazione (nei primi due trimestri) può trasmettersi al feto, causando la sindrome della varicella congenita (che si manifesta con cicatrici cutanee, difetti oculari, ipoplasia degli arti e alterazioni neurologiche), mentre se contratta dopo la 20a settimana il neonato può presentare una forma di Herpes Zoster nei primi anni di vita. Più gravi sono le conseguenze se la madre manifesta la malattia da cinque giorni prima a due giorni dopo il parto, perché può verificarsi una forma grave di varicella del neonato, la cui letalità può arrivare fino al 30%. Negli adulti e negli anziani molto temuto è il "fuoco di Sant'Antonio" (Herpes Zoster), che può causare una dolorosa e duratura neuropatia post-herpetica.

# RIAP

Rivista di Immunologia  
e Allergologia Pediatrica

quattro 2016 ■ 24-32

epidemiologia



## I vaccini MPR/V: uno strumento per raggiungere gli obiettivi OMS di eliminazione di morbillo e rosolia e di controllo di parotite e varicella

Milena Lo Giudice<sup>1</sup>  
Giovanni Vitali Rosati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra di famiglia Palermo;*

<sup>2</sup> *Pediatra di famiglia Firenze*

Parole chiave:

**MPR/V, vaccinazione, vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella, ceppo Oka/Merck**

### Abstract

Una delle sfide per la Sanità Pubblica è la implementazione nei programmi di immunizzazione della vaccinazione anti MPR/V. Per il controllo della varicella si possono utilizzare sia il vaccino anti MPRV combinato che il vaccino anti varicella. Nel lavoro si propone una sintetica revisione dei dati di immunogenicità, sicurezza, efficacia ed effectiveness per il vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR), per il vaccino anti varicella ceppo Oka/Merck (V), per il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV). I dati disponibili per questi vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella, confermano il favorevole profilo di immunogenicità, sicurezza, efficacia ed effectiveness della vaccinazione. Per i vaccini anti varicella ceppo Oka/Merck, i dati di campo e l'elevata immunogenicità confermano che essi sono uno strumento efficace per il controllo della varicella e dei casi di varicella breakthrough, fornendo un valido strumento per le strategie vaccinali e di sanità pubblica.

### Introduzione

Gli Stati membri dell'Unione Europea stanno affrontando sfide per la salute pubblica, cercando di migliorare l'efficienza dei sistemi di assistenza sanitaria e garantire la sostenibilità delle finanze pubbliche. Una delle sfide più ardue, in ambito di prevenzione, che gli Stati Membri dell'UE si trovano ad affrontare, è quella di implementare i propri programmi vaccinali MPR/V in modo da eliminare il morbillo e la rosolia e controllare la parotite e la varicella.

Gli attuali vaccini MPR/V utilizzati nei programmi vaccinali pediatrici in UE sono: vaccini anti morbillo, parotite e rosolia trivalenti combinati (MPR); vaccini anti varicella monovalenti (V); vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella tetravalenti combinati (MPRV). Per il controllo della varicella i paesi possono utilizzare nei programmi di vaccinazione sia il vaccino MPRV combinato che il vaccino anti varicella. Con il presente lavoro si intende produrre una sintetica revisione dei dati di immunogenicità, sicurezza, efficacia ed effectiveness per il **vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR)\*, il vaccino anti varicella (V)\*, ceppo Oka/Merck, il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV)\*** <sup>a</sup>.

### Corrispondenza

Giovanni Vitali Rosati  
via della Montagnola, 239  
50022 Greve in Chianti (FI)  
E-mail: giovannivitalirosati@gmail.com

<sup>a</sup> *In questo lavoro le sigle dei vaccini MPR\*, V\* e MPRV\* denotano seguite da asterisco\* rispettivamente il vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR), il vaccino anti varicella (V), ceppo Oka/Merck, il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV), oggetto del lavoro di sintesi dei dati.*

Questi vaccini sono utilizzati da lungo tempo in tutto il mondo ove si sono evidenziati risultati positivi. Il vaccino anti morbillo, parotite e rosolia (MPR\*), è utilizzato da oltre 30 anni (620 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo), si è dimostrato uno strumento fondamentale per l'eliminazione di morbillo, parotite e rosolia ottenendo una riduzione di  $\geq 99\%$  dei casi di queste tre patologie tramite l'implementazione di programmi vaccinali a 2 dosi (come dimostrato in USA e Finlandia).

Il vaccino anti varicella (V\*), ceppo Oka/Merck, (42 anni di esperienza e oltre 150 milioni di dosi distribuite) ha ampiamente dimostrato di ridurre durevolmente il rischio di varicella: negli studi clinici si è riportata un'efficacia elevata e duratura contro la varicella per qualsiasi gravità: 94% dopo 1 dose, 98% dopo 2 dosi in un periodo di 10 anni di follow-up. Tale efficacia clinica è stata confermata anche nell'utilizzo routinario del vaccino, osservando una riduzione dalle 9 alle 10 volte dell'incidenza media della varicella negli USA e dimostrando una efficacia globale del 90% per un periodo di 14 anni di follow-up.

Il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV\*), ha acquisito una considerevole esperienza post-marketing, soprattutto negli USA, con oltre 10 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo, contiene gli stessi componenti dei vaccini MPR e V ceppo Oka/Merck ed è disponibile per il mercato UE dal 2015. Combinando la vaccinazione MPR e quella per la varicella, il vaccino MPRV riduce il numero di iniezioni, contribuendo a facilitare e migliorare la copertura della vaccinazione MPR/V. Questo vaccino MPRV ha dimostrato di fornire lo stesso livello di immunogenicità per varicella dei vaccini Oka/Merck V e MPR per tutte le valenze, ed ha dimostrato alti livelli di sieroprotezione contro le malattie MPRV ed una elevata immunogenicità contro la varicella con qualunque schedula vaccinale (una o due dosi).

I dati riassunti possono essere utili per un'analisi critica in Italia circa le possibili strategie di prevenzione del morbillo, parotite, rosolia e per quanto riguarda la prevenzione della varicella i dati immunologici e clinici a supporto del ceppo Oka/Merck, possono essere altresì utili per la definizione delle opportune strategie per la riduzione dei casi di varicella *breakthrough*.

### Il vaccino anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR)

MPR\* è un vaccino combinato per morbillo, parotite e rosolia, indicato per la vaccinazione simultanea contro morbillo, parotite e rosolia. È un vaccino vivo attenuato che si presenta in forma di preparazione liofilizzata dei tre ceppi di vaccino, da somministrare dopo ricostituzione<sup>1</sup>; ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio il 5 maggio 2006<sup>2</sup>. Viene somministrato agli individui di età superiore ai 12 mesi o ai 9 mesi in circostanze particolari (raccomandazioni nazionali o quando è necessaria una protezione precoce).

Grazie agli oltre 30 anni di esperienza mondiale e agli oltre 620 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo, MPR\* (e le sue precedenti formulazioni) è un vaccino che è stato ampiamente usato nel mondo, producendo così evidenze ampiamente documentate sulla sua efficacia sia negli studi clinici che nell'efficacia di campo e sul suo profilo di sicurezza. Il vaccino ha determinato una riduzione  $\geq 99\%$  dei casi di morbillo, parotite e rosolia quando è stato incluso nei programmi vaccinali di routine a 2 dosi (come dimostrato in USA e Finlandia).

La recente formulazione<sup>1</sup> ha sostituito la precedente formulazione europea del vaccino per MPR<sup>3</sup> per supportare la sostituzione di HSA (albumina sierica umana) usata nella produzione di quantità di virus con rHA (albumina umana ricombinante), dimostrando un profilo di immunogenicità e sicurezza paragonabile a quello in un "bridging study" che ha dimostrato la equivalenza in termini di immunogenicità e di sicurezza delle due formulazioni<sup>4</sup>. Il vaccino contiene:

- Un **ceppo vaccinale di morbillo** derivato da ceppo **Enders-Edmonston vivo** (precedentemente chiamato 'Moraten'). Il ceppo vaccinale Enders-Edmonston è una preparazione ulteriormente attenuata del precedente ceppo (Edmonston B)<sup>5</sup>. Questo vaccino è stato autorizzato in USA nel 1968 ed è l'unico vaccino per il morbillo approvato negli USA<sup>6</sup>.
- Un **ceppo vaccinale di parotite**: il **ceppo Jeryl Lynn** del virus della parotite è stato isolato dalla faringe di Jeryl Lynn Hilleman, figlia di Maurice Hilleman che ha sviluppato il vaccino presso Merck & Co. Il vaccino è stato approvato negli USA nel 1967 ed è l'unico vaccino per parotite approvato negli USA<sup>7</sup>.

- Un **ceppo vaccinale di rosolia**: il ceppo **Wistar RA 27-3**.

Nella pratica clinica, questo vaccino offre una somministrazione flessibile agli operatori sanitari: può essere usato in concomitanza con altre vaccinazioni infantili tra le quali DTaP (o DTwP), IPV (o OPV), Hib (*Haemophilus influenzae* di tipo b), Hib-HBV (*Haemophilus influenzae* di tipo b con vaccino per l'epatite B), varicella, Prevenar e/o vaccino per l'epatite A <sup>1</sup>.

### Evidenze cliniche e di efficacia post-marketing di MPR\*

L'elevato grado di efficacia protettiva dei tre componenti è stato stabilito in una serie di studi di campo controllati e in doppio cieco effettuati con la precedente formulazione. Questi risultati hanno anche stabilito che la *sieroconversione in risposta alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia è stata del tutto simile alla protezione riscontrata in soggetti che avevano contratto queste malattie* <sup>1</sup>.

L'elevato grado di efficacia protettiva del vaccino dimostrata negli studi clinici è stata poi confermata in tutto il mondo dall'uso di routine. Infatti, l'impiego diffuso del vaccino in una schedula vaccinale a 2 dosi negli USA, e in paesi quali la Finlandia e la Svezia, ha determinato una riduzione  $\geq 99\%$  nell'incidenza di ciascuna delle 3 malattie target <sup>1</sup>. Negli USA, MPR\* è stato l'unico vaccino di combinazione per morbillo, parotite e rosolia usato a partire dal 1978 e ha determinato una riduzione  $\geq 99\%$  di queste tre malattie. Il morbillo è stato eliminato nel 2000, la rosolia e la Sindrome da Rosolia Congenita (CRS) nel 2010 <sup>5</sup>. In Finlandia, MPR\* è stato usato quasi esclusivamente per oltre 20 anni. Il morbillo è stato eliminato nel 1996, la parotite e la rosolia nel 1997 <sup>8</sup>.

### Evidenze cliniche e di sicurezza post-marketing di MPR\*

Il profilo di sicurezza è molto ben documentato e accertato grazie a un'esperienza di oltre 30 anni. Il vaccino è attualmente autorizzato in 67 paesi <sup>9</sup>. Il vaccino è ben tollerato <sup>10</sup>, le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici sono state: febbre (38,5°C o superiore), reazioni al sito di iniezione tra le quali dolorabilità, gonfiore ed eritema <sup>1</sup>.

### Il vaccino monovalente anti varicella, ceppo Oka/Merck (V\*)

Il vaccino anti varicella contiene il ceppo della varicella detto OKA/Merck ( $\geq 1.350$  unità formanti placca - UFP) <sup>11</sup>. È derivato da un ceppo parentale di virus zoster della varicella (VZV) wild-type isolato in Giappone nel 1971 da un bambino giapponese sano chiamato OKA che presentava infezione da VZV. Il virus Oka è stato attenuato con passaggio sequenziale in coltura di cellule e il risultante ceppo del virus Oka/Biken è stato utilizzato per vaccinare i bambini giapponesi a partire dal 1974. Questo ceppo vaccinale è stato successivamente attenuato in seguito ad ulteriori tappe di propagazione in colture cellulari <sup>12</sup> fino ad ottenere il ceppo Oka/Merck impiegato nel vaccino.

Il vaccino ha un'estesa esperienza dimostrata nel ridurre il rischio della varicella per oltre 10 anni. Negli studi clinici, il vaccino ha dimostrato un'efficacia clinica elevata e durevole contro la varicella di qualsiasi grado di severità: 94% dopo 1 dose e 98% dopo 2 dosi per un periodo di 10 anni. Tale efficacia clinica è stata confermata anche nell'uso routinario: riduzione dalle 9 alle 10 volte dell'incidenza media della varicella negli USA e 90% di efficacia globale dimostrata per un periodo di 14 anni.

Il profilo di sicurezza è ben documentato e accertato grazie ad una vasta esperienza post-marketing (oltre 150 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo). È l'unico vaccino monovalente per la varicella che può essere somministrato per via *intramuscolare (IM)* o *sottocutanea (SC)*, a seconda delle preferenze. Ha un ampio profilo di somministrazione concomitante in base al *Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP)*: può essere somministrato in concomitanza con il vaccino per morbillo, parotite e rosolia, il vaccino coniugato per *Haemophilus influenzae* di tipo b, il vaccino per l'epatite B, il vaccino per DtwP e OPV <sup>11</sup>.

### Evidenze cliniche e di efficacia post-marketing del vaccino anti varicella, ceppo Oka/Merck

#### Dati di immunogenicità

- *Risposta immune di un regime di due dosi in individui di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni* <sup>11</sup>
- In uno studio multicentrico, bambini sani di età com-

presa tra 12 mesi e 12 anni hanno ricevuto 1 dose o 2 dosi somministrate a distanza di 3 mesi l'una dall'altra (Tab. I).

I risultati di questo e di altri studi nei quali è stata somministrata una seconda dose da 3 a 6 anni dopo la dose iniziale hanno dimostrato un potenziamento significativo della risposta anticorpale di VZV con una seconda dose. I livelli anticorpali di VZV dopo 2 dosi somministrate da 3 a 6 anni sono paragonabili a quelli ottenuti con la somministrazione di 2 dosi a 3 mesi di distanza una dall'altra. I tassi di sieroconversione erano circa del 100% dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose. I tassi di sieroprotezione del vaccino ( $\geq 5$  gp ELISA unità/ml) erano circa dell'85% dopo la prima dose e del 100% dopo la seconda dose e il valore del GMT (titolo medio geometrico) è aumentato ad una media di circa 10 volte dopo la seconda dose. La persistenza anticorpale di VZV con entrambi i regimi è rimasta molto elevata a 9 anni (il 99% per il gruppo che ha ricevuto 1 dose e il 98,8% per il gruppo che ha ricevuto 2 dosi)<sup>11</sup>.

#### Dati di efficacia clinica

- *Efficacia del regime ad una dose in soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni*<sup>11</sup>

In un gruppo di 9.202 soggetti di età compresa tra i 12 mesi e i 12 anni che hanno ricevuto una dose di vaccino per la varicella, sono stati osservati 1.149 casi di infezione (manifestatisi dopo oltre 6 settimane dalla vaccinazione) per un periodo di follow-up fino a 13 anni; 20 di questi casi (1,7%) sono stati classificati come severi. Ciò corrisponde ad un 95% di riduzione relativa nella percentuale di casi severi osservati nei

vaccinati che hanno acquisito l'infezione in seguito alla vaccinazione.

- *Efficacia del regime a due dosi in soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 12 anni*<sup>11</sup>

In uno studio di confronto tra 1 dose (N = 1.114) e 2 dosi (N = 1.102) somministrate a distanza di 3 mesi, l'efficacia stimata contro la varicella di tutti i gradi di severità per il periodo di osservazione di 10 anni è stata del 94% per 1 dose e del 98% per 2 dosi ( $p < 0,001$ ). Il tasso cumulativo di varicella nel periodo di osservazione di 10 anni è stato del 7,5% dopo 1 dose e del 2,2% dopo 2 dosi. La maggior parte dei casi di varicella segnalati in soggetti che avevano ricevuto 1 o 2 dosi erano lievi.

#### Dati di efficacia di campo

L'efficacia elevata e mantenuta nel tempo, dimostrata negli studi clinici, è stata poi confermata nell'uso di routine contro la varicella di tutti i gradi di severità. L'impiego diffuso del vaccino nei programmi vaccinali di routine nei bambini negli USA, e in alcune regioni dell'Europa, ha ridotto di  $\geq 90\%$  l'incidenza della varicella, senza alcuna indicazione di attenuazione per un periodo di 14 anni<sup>11,15</sup>. L'efficacia di campo (VE) di V\* è stata stimata a  $\geq 90\%$ . Di seguito sono illustrati i risultati chiave degli studi di impatto/efficacia di campo del vaccino nelle zone in cui è stato incluso nei programmi vaccinali in routine per la varicella nei bambini.

- *Impatto/efficacia di campo negli USA*<sup>15</sup>

Negli USA, ove si utilizza esclusivamente il vaccino anti varicella ceppo Oka/Merck, è stato implementato un programma vaccinale ad una dose nel 1995 seguito da un programma vaccinale a due dosi nel giugno

**Tabella I. Risposta anticorpale anti varicella in un regime a due dosi.**

	V* (Regime ad 1 dose) (N = 1114)	V* (Regime a 2 dosi) (N = 1102)	
	6 settimane post-dose	6 settimane post-dose 1	6 settimane post-dose 2
Tasso di sieroconversione	98,9% (882/892)	99,5% (847/851)	99,9% (768/769)
Percentuale con titolo di anticorpi anti VZV $\geq 5$ gpELISA* unità/ml (tasso di sieroconversione)	84,9% (757/892)	87,3% (743/851)	99,5% (765/769)
Titoli di media geometrica (gpELISA unità/ml)	12,0	12,8	141,5

Titoli di anticorpi anti varicella  $\geq 5$ gp Elisa unità 6 settimane dopo la somministrazione di VARIVAX possono essere considerati come correlati approssimativi di protezione<sup>13,14</sup>.

2006 (schedula: 1<sup>a</sup> dose a 12-15 mesi e 2<sup>a</sup> dose a 4-6 anni). I dati di sorveglianza tratti da studi osservazionali sull'efficacia di campo statunitensi hanno confermato che la vaccinazione universale per la varicella riduce il rischio di contrarre la malattia di circa il 90%. Inoltre, la riduzione del rischio di varicella è stata mantenuta a livello della popolazione per un periodo di oltre 14 anni (1995-2009) sia nei soggetti vaccinati che non vaccinati. L'efficacia di campo complessiva del vaccino al termine dello studio era del 90% senza alcuna indicazione di attenuazione nel tempo.

- *L'impatto/efficacia di campo in Spagna (Navarra)* <sup>16</sup>

Il programma vaccinale universale per la varicella che prevedeva 2 dosi di vaccino è stato introdotto in Navarra nei bambini di età compresa tra i 15 mesi e i 3 anni. Nel periodo 2009-2012, il tasso di copertura vaccinale era circa del 95% per la dose 1 e di circa l'89% per la dose 2. Nei bambini vaccinati di età compresa tra 1 e 8 anni, l'incidenza di varicella si è ridotta del 98,5% ( $p < 0,0001$ ). Nei bambini di età  $< 15$  anni, il tasso di incidenza delle ospedalizzazioni per varicella si è ridotto dell'89% ( $p < 0,0001$ ). L'efficacia di campo per una dose almeno è stata stimata al 96,8% (CI 95%: 96,3-97,2).

- *L'impatto/efficacia di campo in Italia (Sicilia)* <sup>17</sup>

La regione Sicilia ha implementato il programma vaccinale universale per la varicella nel mese di gennaio 2003 con il vaccino anti varicella di ceppo Oka/Merck, offrendo attivamente e gratuitamente la vaccinazione a tutti i bambini nel secondo anno di età (15mo mese) e a tutti gli adolescenti suscettibili nel loro 12mo anno di età. Il tasso complessivo di copertura vaccinale per il 2007 era del 65,5% nei bambini di 12-23 mesi e del 12,1% negli adolescenti di 11-12 anni di età. Nei bambini di età compresa tra 0 e 14 anni, i tassi di incidenza di varicella si sono ridotti da 95,7 per 1.000 persone-anno nel 2004 a 9,0 per 1.000 persone-anno nel 2007.

### Evidenze cliniche e di sicurezza post-marketing

Il profilo di sicurezza è ben documentato e accertato <sup>18-20</sup>. Gli studi clinici che hanno coinvolto oltre 17.000 soggetti sani hanno dimostrato che il vaccino è generalmente ben tollerato <sup>11</sup>. In uno studio in doppio cieco controllato con placebo su 956 soggetti sani di età compresa tra 12 mesi e 14 anni, 914 dei quali avevano conferma sierologica di suscettibilità alla varicella, i soli eventi av-

versi manifestatisi con un tasso significativamente maggiore nei soggetti che hanno ricevuto il vaccino rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo sono stati dolore (26,7% vs 18,1%) e arrossamento (5,7% vs 2,4%) al sito di iniezione e rash simil-varicella in siti diversi da quello di iniezione (2,2% vs 0,2%). In uno studio post-marketing con il vaccino della varicella condotto per valutare la sicurezza a breve termine (follow-up a 30 o 60 giorni) in circa 86.000 bambini, di età compresa tra 12 mesi e 12 anni, e in 3.600 soggetti, di età  $\geq 13$  anni, non sono stati riportati eventi avversi gravi correlati al vaccino. Ad oggi, sono state distribuite in tutto il mondo 150 milioni di dosi e complessivamente, il favorevole profilo rischio/beneficio continua ad essere positivo <sup>21</sup>.

### Il vaccino combinato tetravalente anti morbillo, parotite, rosolia e varicella Oka/Merck (MPRV\*)

Questo vaccino combinato per morbillo, parotite, rosolia e varicella, disponibile nel mercato UE contiene le stesse componenti di MPR\* e V\* ed ha una lunga esperienza post-marketing, soprattutto negli USA (oltre 10 milioni di dosi distribuite in tutto il mondo).

La vaccinazione combinata per morbillo, parotite, rosolia e varicella contribuirà a migliorare l'immunizzazione universale dei bambini. Infatti, facilita la copertura contro quattro malattie morbillo, parotite, rosolia e varicella, riduce il numero di iniezioni e migliora la compliance alle raccomandazioni della schedula vaccinale <sup>22</sup>.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ottenuta in Europa il 6 aprile 2006 <sup>23</sup> e il 12 settembre 2006 <sup>24</sup> rispettivamente per la formulazione congelata (da conservare in congelatore ad una temperatura compresa tra -50°C e -15°C) e per la formulazione refrigerata, stabile in frigorifero (da conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C). In Europa, viene utilizzata solo la formulazione stabile in frigorifero. Il vaccino quadrivalente contiene gli stessi ceppi dei vaccini MPR\* e V\* ma con una *maggiore potenza per la componente varicella* nella formulazione di MPRV\*, necessaria per garantire una ottimale immunogenicità ed efficacia della componente varicella quando inserita nella formulazione quadrivalente. La dose minima di virus della varicella clinicamente accettabile contenuta nel vaccino MPRV\* deve essere almeno 3,97 log<sub>10</sub> UFP <sup>23</sup> (Tab. II).

**Tabella II. Dose dei virus del morbillo, parotite, rosolia e varicella contenuti nel vaccino, espressi come ( $\log_{10}$  CCID<sub>50</sub>).**

Vaccino	Potenza minima/Dose			
	Morbillo ( $\log_{10}$ CCID <sub>50</sub> )	Parotite ( $\log_{10}$ CCID <sub>50</sub> )	Rosolia ( $\log_{10}$ CCID <sub>50</sub> )	Varicella ( $\log_{10}$ PFU)
MPR*	3,0	4,3	3,0	–
V*	–	–	–	3,13
MPRV*	3,0	4,3	3,0	3,99

Il vaccino ha un ampio profilo di somministrazione concomitante in base al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP): MPRV\* può essere somministrato in concomitanza con Prevenar e/o il vaccino per l'epatite A o con vaccini monovalenti o combinati che comprendono difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* di tipo b, poliomielite inattivata o antigeni dell'epatite B <sup>11</sup>.

### Dati di immunogenicità del vaccino MPRV\* (varicella ceppo Oka/Merck)

Il programma di sviluppo clinico è stato disegnato in modo tale da dimostrare che il vaccino può fornire lo stesso livello di immunogenicità di MPR\* e V\*. L'efficacia è stata stabilita mediante l'uso di correlati sierologici di protezione precedentemente stabiliti nella valutazione dell'efficacia dei vaccini monovalenti per morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Negli studi clinici il vaccino MPRV\* ha dimostrato di provvedere lo stesso livello di immunogenicità di MPR\* e V\* per tutte le valenze, raggiungendo un alto livello di sieroprotezione contro morbillo, parotite, rosolia e varicella e offrendo elevata immunogenicità contro la varicella per qualsiasi schedula vaccinale (una o due dosi).

- Immunogenicità paragonabile di una dose di MPRV\* rispetto a MPR\* e V\* somministrati in concomitanza in siti di iniezione diversi in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi:
  - In 4 studi clinici (protocolli 009, 011, 012, 013) condotti in bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi con storia negativa di MPRV, i tassi di sieroconversione in seguito a singola dose di MPRV\* sono risultati analoghi ai tassi di risposta immune indotti dalla somministrazione concomitante di una singola dose di V\* e di MPR\* in siti di iniezione diversi <sup>23</sup>.
  - L'immunogenicità di MPRV\* è stata tratta da 5

ampi studi clinici nei quali 6.987 soggetti hanno ricevuto una formulazione congelata oppure stabilizzata in frigorifero di MPRV\*. Alla settimana 6 dopo una singola dose di MPRV\*, i tassi di risposta vaccinale (definita in base ai criteri di sieroconversione) erano del 97,7% per il morbillo, del 96,3-98,8% per la parotite e del 98,8% per la rosolia. Il tasso di risposta vaccinale era del 90,9% (range tra 80,8% e 94,5%) per la varicella <sup>12</sup>.

- Tassi elevati di sieroprotezione con aumento dei valori di GMT soprattutto per la varicella in seguito alla somministrazione di una seconda dose di MPRV\* circa tre mesi dopo la prima dose; il che supporta l'uso di una seconda dose di MPRV\* dopo una prima dose di MPRV\* <sup>11</sup>.
- In 2 studi clinici controllati (protocolli 009 e 011), 1.035 soggetti di età compresa tra 12 e 23 mesi al momento dell'arruolamento nello studio hanno ricevuto una seconda dose di MPRV circa 3 mesi dopo la prima dose di MPRV\*.
- I tassi di risposta vaccinale erano del 99,4% per il morbillo, del 99,9% per la parotite, del 98,3% per la rosolia e del 99,4% per la varicella ( $\geq 5$  gp ELISA Unità/ml). Inoltre, i valori di GMT (Geometric Mean Titors) in seguito alla seconda dose di MPRV\* sono aumentati di circa 2 volte ciascuno per morbillo, parotite e rosolia e di circa 41 volte per la varicella.
- Immunogenicità paragonabile di MPRV\* <sup>11</sup> somministrato come seconda dose in bambini di età compresa tra i 4 e i 6 anni (che avevano ricevuto precedentemente una prima dose di V\* e MPR\*) vs MPR\* e V\* (somministrati come seconda dose simultaneamente in siti di iniezione diversi), il che supporta l'uso di MPRV come seconda dose dopo una prima vaccinazione con MPR\* e V\*.

### Evidenze cliniche e post-marketing di MPRV\* (varicella ceppo Oka/Merck)

Il profilo di sicurezza di MPRV\* (regime a una dose e a 2 dosi) è ben documentato ed accertato negli studi clinici. Il profilo di sicurezza di una dose di MPRV\* è stato confrontato con la sicurezza della somministrazione di MPR\*+V\*. Sono stati segnalati eventi avversi sistemici correlati al vaccino tra i quali febbre e rash simil-morbillo ad un tasso significativamente maggiore da un punto di vista statistico nei soggetti che avevano ricevuto una singola dose di MPRV\* rispetto a quelli che avevano ricevuto singole dosi di MPR\* e V\* ed entrambi gli eventi sono stati di breve durata e si sono risolti senza conseguenze a lungo termine. È importante notare che la percentuale complessiva di soggetti con reazioni avverse al sito di iniezione (dolore, dolorabilità, indolenzimento) era significativamente più ridotta nei soggetti che avevano ricevuto una singola dose di MPRV\* (22%) rispetto a quelli che avevano ricevuto MPR\* + V\* (26,7%). Il rash al sito di iniezione era più frequente nei soggetti che avevano ricevuto una dose di MPRV\* (2,3%) rispetto a quelli che avevano ricevuto i due vaccini come prima dose somministrati separatamente (1,5%). È stato anche valutato il profilo di sicurezza di una seconda dose di MPRV\* e non sono stati segnalati eventi avversi gravi. Nel gruppo che aveva ricevuto MPRV\* una percentuale statisticamente maggiore di soggetti ha manifestato eritema e gonfiore al sito di iniezione da 1 a 5 giorni dopo la vaccinazione<sup>25</sup>. L'incidenza di rash simil-varicella è stata inferiore dopo la seconda dose di MPRV\* rispetto a quella osservata dopo la somministrazione concomitante di MPR\* e V\* (rispettivamente 0,0% e 1,9%;  $p = 0,01$ ) dose<sup>26</sup>. Ad oggi, con oltre 10 milioni di dosi di MPRV\*, distribuite in tutto il mondo, la revisione dei rapporti post-marketing continua a supportare il profilo di sicurezza del vaccino.

L'ECDC<sup>27</sup> conferma il buon profilo di tollerabilità dei vaccini singoli e combinati contro la varicella: gli eventi avversi più frequenti riportati sono state le reazioni al sito di iniezione come dolore, arrossamento o rash simil varicella, generalmente lievi e transitori. Nessun evento avverso grave è stato osservato per i vaccini monovalenti e pochi sono stati riportati per i vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella. Le convulsioni febbrili sono un evento raro, che si verifica dopo la prima dose dei vaccini combinati e che si caratterizza come effetto classe dei vaccini combinati MPRV. Questi aumenti sono simili per tutti i vaccini anti morbillo, parotite, rosolia e varicella disponibili, suggerendo un effetto classe per questi vaccini

quadrivalenti. Nessun aumento di rischio di convulsioni febbrili è stato osservato dopo la seconda dose.

Infine l'ECDC<sup>27</sup> riporta i dati di effectiveness del ceppo OKA/Merck: 90% di effectiveness mantenuta nel tempo e confermata a 14 anni. Lo studio di Baxter et al.<sup>15</sup> nel 2013 ha mostrato che a 14 anni l'effectiveness del ceppo OKA/Merck è stata del 90% senza rischio di riduzione nel tempo. Negli Stati Uniti, l'OKA/Merck, unico vaccino approvato dalla FDA ed in commercio, ha mostrato un'effectiveness del 90% a livello di intera popolazione, vaccinata e non, facendo supporre un effetto di herd immunity della vaccinazione contro la varicella. L'OKA/Merck è l'unico vaccino approvato negli USA e la sorveglianza attiva mostra che l'incidenza della varicella si è ridotta del 90% nel periodo 1995-2005, con riduzione in tutte le fasce di età, inclusi i bimbi < 12 mesi e gli adulti, suggerendo un effetto di immunità di gregge che va oltre le età per cui la vaccinazione è raccomandata.

### Varicella breakthrough: Il vaccino anti varicella ceppo Oka/Merck in confronto con il ceppo Oka/RIT

Negli Stati Uniti come in Europa, si raccomanda di vaccinare con due dosi di vaccino contro la varicella, con l'obiettivo di ridurre il rischio *breakthrough* della malattia. Sono disponibili dati di immunogenicità ed effectiveness che rilevano l'effetto che i vaccini ceppo Oka/Merck possono avere sulla riduzione dei casi di varicella *breakthrough*.

Nel recente Report ECDC<sup>27</sup> si riporta che in uno studio che ha analizzato il ceppo OKA/Merck, la stima dell'efficacia verso la varicella di ogni grado per un periodo di osservazione di 10 anni è stata del 94% per una dose e del 98% per due dosi di un vaccino monovalente. Sia il regime ad una dose, sia quello a due dosi sono stati efficaci al 100% contro la varicella di grado severo. L'efficacia del vaccino OKA/RIT è stata valutata con un follow-up a 35 mesi. L'efficacia del vaccino verso la varicella confermata di ogni grado è stata del 65,4% per una dose di un vaccino contenente ceppo OKA-RIT e del 94,9% con due dosi. L'efficacia del vaccino contro la varicella moderata-severa è stata del 90,7% dopo la prima dose e del 99,5% dopo due dosi. Uno dei vaccini monovalenti contro la varicella (OKA/RIT) ha mostrato una effectiveness più bassa vs la varicella di ogni grado (71,5%).

In uno studio in cui si valutava l'efficacia di campo del vaccino per la varicella specifica per tipo di vaccino utilizzato, durante sette epidemie negli asili nido in Germania, l'efficacia del vaccino per una dose di V OKA/RIT e MMRV OKA/RIT è risultata essere inferiore che per una dose di V OKA/Merck <sup>28</sup>: il rischio di BV era superiore per una dose di V OKA/RIT (RR = 2,8, 95% CI 1,0-7,8, p = 0,05) o MPRV OKA/RIT (RR = 2,4, 95% CI 0,7-8,3, p = 0,18) rispetto ad una dose di V OKA/Merck; è stata stimata un'efficacia di campo del vaccino (VE) per una dose di (V) Ceppo Oka/RIT pari al 56% (CI 95%: 29-72) ed un'efficacia di campo (VE) per una dose di (V) Oka/Merck pari all'86%\* (CI 95%: 56-96) <sup>28</sup> (Tab. III).

Riguardo alla comparazione tra vaccini di produttore diverso, uno studio che confrontava una singola dose dei due vaccini monovalenti anti varicella disponibili ha trovato tassi di sieroconversione leggermente superiori nei soggetti che avevano ricevuto V ceppo Oka/Merck <sup>29</sup>. Per quanto riguarda i vaccini tetravalenti, un recente studio di confronto dei due vaccini tetravalenti (quando co-somministrati con altri vaccini) ha dimostrato che MPRV ceppo Oka/RIT non era inferiore a MPRV ceppo Oka/Merck per le risposte alle componenti MMR, ma questo non veniva dimostrato per la componente varicella <sup>30</sup>.

Nello studio citato di Blatter et al., comparativo dei due vaccini MPRV disponibili, la formulazione del vaccino MPRV Oka/Merck congelata ha mostrato tassi di sieroconversione e GMTs superiori alla formulazione refrigerata del vaccino MPRV Oka/RIT (rispettivamente 86,7% vs 57,1% e 163,9 vs 83,8); il confronto in termini di risposta immunologica tra le formulazioni MPRV congelate di entrambi i vaccini ha mostrato una superiorità in termini di tassi di sieroconversione e GMTs del vaccino Oka/Merck rispetto a Oka/RIT (rispettivamente 86,7% vs 69,8% e 163,9 vs 110,1) (Tab. IV).

### Conclusioni

In sintesi l'insieme dei dati disponibili per il vaccino combinato anti morbillo, parotite e rosolia (ceppi Enders-Edmonston, Jeryl Lynn, Wistar RA 27-3) (MPR\*), per il vaccino anti varicella (V\*), ceppo Oka/Merck, per il vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella ceppo Oka/Merck (MPRV\*), derivante da studi clinici e da esperienze post marketing e di campo in diversi paesi europei ed extra-europei, conferma il favorevole profilo di immunogenicità, sicurezza d'uso, efficacia ed effectiveness della vaccinazione, avendo osservato la riduzione delle malattie

**Tabella III. Efficacia di 1 dose di vaccino contro la varicella durante gli outbreaks in Germania, 2008-09 <sup>28</sup>.**

Dosi	Vaccino	Tassi di attacco		Efficacia del vaccino
		Vaccinati	Non vaccinati	
1	V Oka/Merck (n = 48)	8% (p = 0,001)	48% (52/108)	86% (95%CI: 59-96) p = 0,001
1	V Oka/RIT (n = 77)	25% (p = 0,001)		56% (95%CI: 29-72) p = 0,001

**Tabella IV. Confronto delle risposte immunologiche tra le formulazioni MPRV Oka/Merck vs Oka/RIT (da Blatter et al., 2012 <sup>30</sup>, mod.).**

Confronto	VZV tassi di sieroconversione		VZV GMTs	
	MPRV Oka/Rit	MPRV Oka/Merck	MPRV Oka/Rit	MPRV Oka/Merck
MPRV Oka/Rit (refrigerata) N = 705 vs	57,1%	86,7%	83,8	163,9
MPRV Oka/Merck (congelata) N = 389	(355/622)	(301/347)	(77,2, 91,0)	(151,8, 176,9)
MPRV Oka/Rit (congelata) N = 689 vs	69,8%	86,7%	110,1	163,9
MPRV Oka/Merck (congelata) N = 389	(440/630)	(301/347)	(102,2, 118,5)	(151,8, 176,9)

prevenibili da vaccino nei paesi ove la vaccinazione è stata attuata con questi vaccini. In particolare, per i vaccini anti varicella ceppo Oka/Merck, si rileva che l'elevata immunogenicità e i dati di campo confermano che questi

vaccini sono uno strumento efficace per il controllo della varicella e dei casi di varicella *breakthrough*, fornendo un valido strumento per le strategie vaccinali e di sanità pubblica.

### Bibliografia

- 1 M-M-RVAXPRO. Summary of Product Characteristics (SPC).
- 2 European Medicines Agency (EMA). M-M-RVAXPRO. Authorisation details. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000604/human\\_med\\_000907.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000604/human_med_000907.jsp&mid=WCOB01ac058001d124) (last access: 04-08-2014).
- 3 M-M-RII
- 4 M-M-RVAXPRO. EPAR – Scientific Discussion. August 9th, 2006 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf) (last access: 04-08-2014).
- 5 Mc Lean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome and mumps, 2013. Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-04):1-34.
- 6 Strebel PM, Papania MJ, Dayan GH, et al. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2013, pp. 352-387.
- 7 Reef SE, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2013, pp. 688-717.
- 8 Peltola H, Heinonen OP, Valle M, et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994;331:1397-402.
- 9 MMR VAX PRO Periodic Safety Update Report 5 may 2012 to 4 May 2013.
- 10 Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine: a double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986;1:939-42.
- 11 Varivax. Riassunto delle caratteristiche del Prodotto (RCP).
- 12 Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. *Vaccine* 2002;20:2942-9.
- 13 Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1055-65.
- 14 Li S, Chan IS, Matthews H, et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:337-42.
- 15 Baxter R, Ray P, Tran TN, et al. Long-term effectiveness of varicella vaccine: a 14-year, prospective cohort study. *Pediatrics* 2013;131:e1389-96.
- 16 García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20552.
- 17 Giammanco G, Ciriminna S, Barberi I, et al. Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro Surveill* 2009;14 pii: 19321.
- 18 Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000;19:916-23.
- 19 Wise RP, Salive ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000;284:1271-1279.
- 20 Black S, Shinefield H, Ray P, et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1041-6.
- 21 Varivax, Periodic Safety Update Report 17/03/2012 to 16/03/2013.
- 22 Ramet J. A new challenge for Europe: introducing a pediatric quadrivalent vaccine for measles, mumps, rubella, and varicella. *Int J Infect Dis* 2007;11(Suppl 2):S49-55.
- 23 European Medicines Agency (EMA). ProQuad. Authorisation details. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000622/human\\_med\\_000997.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000622/human_med_000997.jsp&mid=WCOB01ac058001d124) (last access: 11-08-2014).
- 24 European Medicines Agency (EMA). Proquad. Procedural steps taken and scientific information after the authorization. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000622/human\\_med\\_000997.jsp&mid=WCOB01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000622/human_med_000997.jsp&mid=WCOB01ac058001d124) (last access: 11-08-2014).
- 25 Reisinger KS, Brown ML, Xu J, et al. A combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad) given to 4- to 6-year-old healthy children vaccinated previously with M-M-RII and Varivax. *Pediatrics* 2006;117:265-72.
- 26 Shinefield H, Black S, Williams WR, et al. Dose-response study of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:670-5.
- 27 Life-Long Immunisation in Europe: ECDC new Guidance on Universal Varicella Vaccination. [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1253](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1253)
- 28 Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, et al. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine* 2010;28:686-91.
- 29 Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX in healthy children. *Vaccine* 2002;20:2942-9.
- 30 Blatter MM, Klein NP, Shepard JS, et al. Immunogenicity and safety of two tetravalent (measles, mumps, rubella, varicella) vaccines coadministered with hepatitis a and pneumococcal conjugate vaccines to children twelve to fourteen months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:e133-40.

# HPV

20

**Perché la vaccinazione antipapillomavirus è raccomandata per gli adolescenti?**



Il papilloma virus umano (HPV) è responsabile dell'insorgenza del tumore del collo dell'utero (ceppi oncogeni), che in Italia colpisce circa 3500 donne all'anno con circa 1000 decessi, e di alcune patologie dell'apparato genitale (ad es. i condilomi) e di altri distretti corporei femminili e maschili dovute a ceppi oncogeni e non dello stesso virus. L'HPV è un patogeno molto diffuso – si stima infatti che oltre il 75% delle donne sessualmente attive risulti positivo all'infezione da HPV almeno una volta nella vita – che viene trasmesso attraverso i rapporti sessuali, ma anche con un semplice contatto nell'area genitale. La vaccinazione contro questo tipo di virus è in grado di prevenire le patologie correlate con l'infezione dal patogeno, in primis la comparsa del tumore del collo dell'utero, soprattutto se la vaccinazione viene effettuata prima dell'inizio dell'attività sessuale quando ancora il rischio di contrarre l'infezione è irrisorio. **Attraverso la vaccinazione contro l'HPV è infatti possibile interrompere all'origine la catena che dall'infezione porta al cancro.** Se grazie al vaccino l'organismo è in grado di contrastare l'infezione da Papillomavirus, allora non si potranno verificare i cambiamenti delle cellule del collo dell'utero, che portano allo sviluppo del tumore.

RIAP

Rivista di Immunologia  
e Allergologia Pediatrica  
tre 2016 ■ 38-45

vaccini



## 10 anni di protezione anti-HPV: verso nuove frontiere

Chiara Azzari  
Silvia Ricci  
Clementina Canessa  
Federica Ghiori  
Francesca Lippi

Dipartimento di Scienze della  
Salute, Università di Firenze,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
A. Meyer, Firenze

**Parole chiave:**  
**HPV, vaccino 9-valente,**  
**cancro cervice, cancro anale,**  
**cross-protection**

### Abstract

HPV è un virus estremamente diffuso con tropismo spiccato per le mucose e causa non solo di cancro della cervice, ma di numerosi altri tumori genitali e orali di maschio e femmina. Se ne conoscono circa 150 sierotipi: alcuni (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) con elevato potenziale oncogeno, mentre altri, tra cui 6 e 11, possiedono un rischio oncogeno più ridotto ma sono causa di condilomi. La frequenza dei tumori della cervice è la più elevata (quasi 3000 nuovi casi/anno in Italia) ma la letalità a 5 anni è molto più elevata per tumori orofaringei, dell'ano e del pene (rispettivamente 75%, 86% e 84%). Gli attuali vaccini contengono un numero ristretto di sierotipi e la cross-protection indotta da essi è parziale e transitoria. Per questo il nuovo vaccino anti-HPV 9-valente che include oltre ai 6 e 11 anche 7 sierotipi ad alto rischio 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 è una grande opportunità per maschi e femmine, in quanto la protezione ottenibile passerà da circa 70% a quasi 90% per tutti i tumori associati ad HPV.

Il virus del papilloma umano (HPV) è un virus a DNA, non capsulato, estremamente diffuso nella popolazione. Si trasmette con contagio interumano ed ha come proprio target l'epitelio mucosale. Di HPV esistono circa 150 sierotipi, che si distinguono per la loro aggressività ed il loro potenziale oncogenico; 12 tipi (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) sono stati riconosciuti come oncogeni dall'*International Agency for Research on Cancer* <sup>1</sup>.

Alcuni sierotipi in effetti possiedono un elevato potenziale oncogenico e vengono chiamati pertanto "sierotipi ad alto rischio oncogeno" o semplicemente "sierotipi ad alto rischio" mentre altri sierotipi (ad esempio il 6 e l'11) si associano ad un minor rischio oncogenico, e vengono quindi denominati "sierotipi a basso rischio". Questo tuttavia non significa affatto che tali sierotipi non abbiano alcun rischio oncogenico infatti sia il 6 che l'11 sono al terzo posto di frequenza nella graduatoria dei sierotipi che causano cancro della vagina o del pene, sono quarti nel cancro della vulva e quinti nel cancro dell'ano (Fig. 1). Sono disponibili già da molti anni due vaccini diretti contro l'HPV; un vaccino bivalente diretto contro il sierotipo 16 e 18 e un vaccino quadrivalente, diretto contro i sierotipi 6, 11, 16 e 18. Sono utilizzati da anni sia in Italia che in molti paesi del mondo. Recentemente è stato sviluppato un vaccino 9-valente, che contiene oltre ai sierotipi precedentemente elencati nel quadrivalente, anche i sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 (Fig. 2). Per capire l'utilità della vaccinazione anti-HPV e il possibile ruolo del nuovo vaccino 9-valente è necessario approfondire brevemente l'epidemiologia dell'infezione da HPV.

### Corrispondenza

Chiara Azzari  
Immunologia Pediatrica  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
A. Meyer  
viale Pieraccini, 24  
50139 Firenze  
E-mail: chiara.azzari@unifi.it

Classifica	Cervice	Vulva	Vagina	Pene	Ano	Orofaringe
1	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16	HPV 16
2	HPV 18	HPV 18	HPV 40	HPV 18	HPV 18	HPV 33
3	HPV 33	HPV 33	HPV 6/11	HPV 6/11	HPV 33	HPV 35
4	HPV 45	HPV 6/11	HPV 31	HPV 22	HPV 31	HPV 18
5	HPV 31	HPV 45	HPV 33	HPV 74	HPV 6/11	HPV 26
6	HPV 58	HPV 52	HPV 18	HPV 31	HPV 45	HPV 45
7	HPV 52	HPV 51	HPV 58	HPV 45		HPV 52

Figura 1. Classifica dei 7 tipi più frequenti di HPV responsabili di diversi tumori HPV-correlati (da de Sanjosé et al., 2012<sup>14</sup>, mod.).

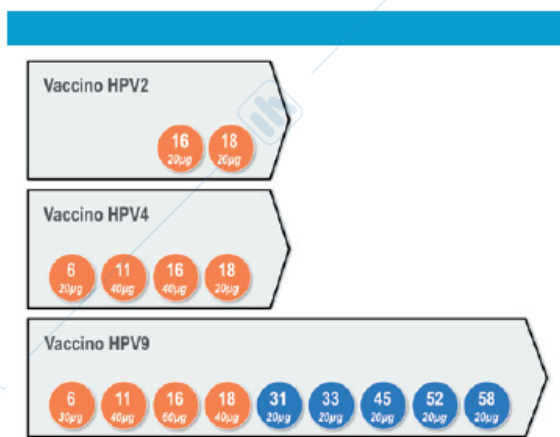


Figura 2. Sierotipi di HPV inseriti nei vaccini bivalente, quadrivalente e 9-valente.

### L'epidemiologia dell'infezione da HPV

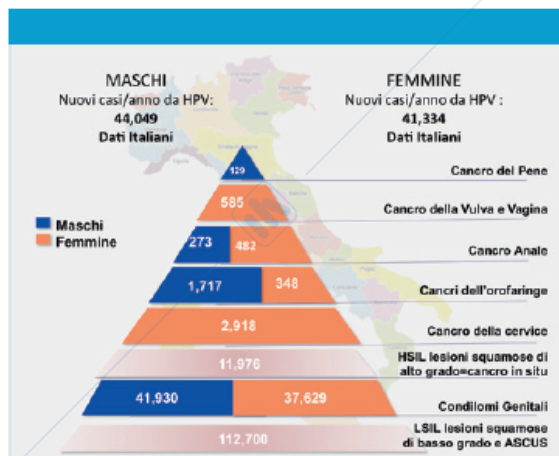
Il tumore più conosciuto e dovuto ad HPV è indubbiamente il cancro della cervice uterina, per il quale l'infezione da virus HPV è una condizione necessaria, ma il tropismo del virus non è limitato alla mucosa cervicale. Il virus infatti può determinare nella donna anche infe-

zioni della vulva e della vagina, nel maschio cancro del pene ed in entrambi i sessi infezioni e cancri anali, orofaringei e dell'esofago (Fig. 3).

Il virus non è responsabile soltanto di lesioni che esitano, col tempo, in cancro, ma anche di lesioni come i condilomi genitali o la papillomatosi laringea che rappresentano, per la loro frequenza (Fig. 3) e l'elevato rischio di cronicità e recidive, un importante peso per il paziente e per la società.

In maggior dettaglio possiamo dire che per quanto riguarda le lesioni cancerose, il virus HPV è responsabile della quasi totalità dei casi di cancro della cervice uterina, del 71% dei casi di cancro della vagina, del 19% di quelli della vulva, dell'88% dei cancri anali, del 35% dei cancri dell'orofaringe, del 40% dei cancri del pene. Il virus HPV è inoltre responsabile della quasi totalità dei condilomi genitali<sup>2</sup>.

Analizzando il numero dei casi di tumore associato ad HPV è possibile costruire una piramide di frequenza che vede alla base, come il più frequente, il cancro della cervice uterina, a seguire i cancri orofaringei, presenti in entrambi i sessi e così via fino al cancro del pene, che è, tra le forme associate ad HPV, la meno frequente, rappresentando comunque più di 100 casi



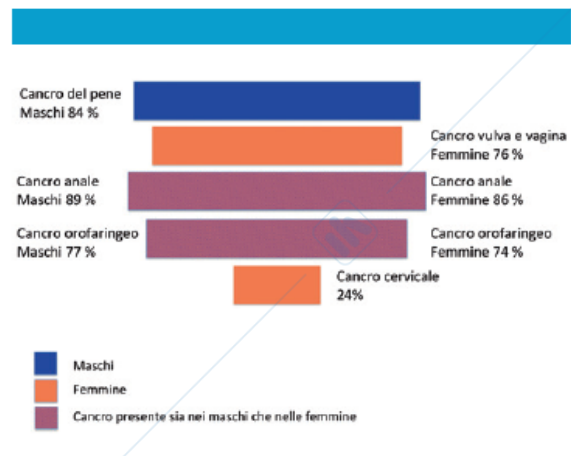
HSIL = lesioni squamose di alto grado (= carcinoma in situ);  
LSIL = lesioni squamose di basso grado;  
ASCUS = cellule squamose atipiche di significato non determinato.

**Figura 3.** Nuovi casi annui di cancro, di lesioni precancerose e di condilomi dovuti ad HPV e di condilomi genitali in Italia <sup>15</sup>.

all'anno in Italia. Alla base della piramide si trovano le lesioni precancerose e i condilomi genitali. Tali lesioni rappresentano un importante carico per la società, stimato, in Italia, tra i 100.000 e i 200.000 nuovi casi ogni anno.

Ma per capire l'importanza dell'infezione e delle sue conseguenze e della prevenzione sulle patologie indicate dai vaccini è fondamentale analizzare anche la mortalità. Essa rimane tuttora molto elevata per tutte le forme tumorali da HPV, nonostante i progressi terapeutici e l'utilizzo diffuso dello screening mediante PAP test per la prevenzione dei cancri della cervice. Il cancro della cervice, che è il più frequente, determina una mortalità a 5 anni del 24%, questo significa che una donna su 4 di quelle colpite da tumore va incontro a morte entro 5 anni. La mortalità è molto più alta per tutte le altre forme tumorali (Fig. 4): per quanto riguarda il cancro orofaringeo associato ad HPV la mortalità è quasi 75%: ciò significa che  $\frac{3}{4}$  degli uomini o delle donne colpite da un tumore orofaringeo da HPV vanno incontro a morte nell'arco di 5 anni. La mortalità più elevata è quella del cancro anale al quale riescono a sopravvivere, dopo 5 anni solo 14% delle donne affette e solo l'11% degli uomini affetti.

La piramide della mortalità è quindi invertita rispetto a quella dell'incidenza e questo è indubbiamente merito



**Figura 4.** Letalità a 5 anni associata a tumori HPV correlati (da AIRTUM 2016; <http://www.registri-tumori.it/cms/node/18>) <sup>16</sup>.

dello screening del cancro della cervice, che consente un trattamento più precoce e quindi maggiormente efficace. L'analisi dei casi e della mortalità che ne deriva ci fa comprendere come un elevato numero di morti derivi dalle infezioni anali o orofaringee, che sono meno frequenti ma indubbiamente molto più aggressive.

I sierotipi maggiormente coinvolti sono, per qualunque tipo di cancro HPV-correlato il sierotipo 16 e il 18; per quanto riguarda il cancro della cervice questi due sierotipi sono da soli responsabili del 70% dei casi associati ad HPV. I sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 che sono stati recentemente inclusi nel vaccino HPV 9-valente sono, dopo il 16 e il 18 i sierotipi più frequenti e rappresentano nel complesso un ulteriore 15-20%. La prevenzione dei tumori ottenibile con un vaccino 9-valente raggiunge quindi l'85-90% dei cancri associati ad HPV (Figg. 5, 6).

Il cancro anale, presente sia nel maschio che nella femmina, è simile, come eziologia e distribuzione sierotipica, al cancro della cervice, con 88% dei casi causati dall'HPV e con una frequenza del 16 e 18 del 73% dei casi associati ad HPV seguiti, come per il cancro della cervice, dai sierotipi 31, 33, 45, 52, 58 <sup>2</sup>.

### Il vaccino nove-valente anti-HPV

La gravità delle infezioni da HPV e la elevata mortalità per alcune forme di tumore hanno spinto alla ricerca di vaccini che contenessero un numero più alto di siero-

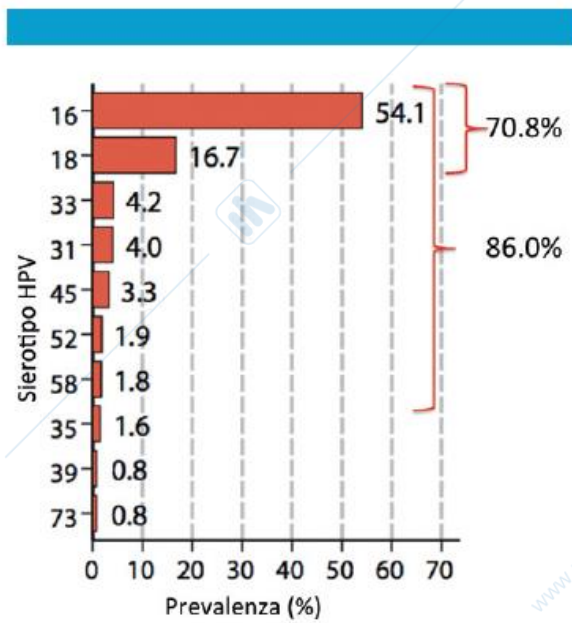


Figura 5. Prevalenza di diversi sierotipi di HPV della genesi del cancro della cervice uterina (qualunque tipo istologico) nei paesi sviluppati; modificato (da de Sanjosé et al., 2012<sup>14</sup>, mod.).

tipi, in modo da allargare lo spettro della protezione. Frutto di questa ricerca è il vaccino anti-HPV 9-valente, entrato recentemente in commercio. Come precedentemente accennato (Fig. 2) il vaccino comprende oltre ai sierotipi oncogeni 16 e 18 già presenti nei due vaccini disponibili e ai sierotipi 6 e 11, responsabili dei condilomi e della papillomatosi laringea, altri 5 sierotipi, che come abbiamo visto rappresentano i 5 più frequenti, dopo il 16 e 18 come causa di cancro HPV correlato<sup>4 17</sup>.

Se l'HPV16 e 18 da soli erano causa del 70% dei cancri cervicali, con l'aggiunta dei 5 ulteriori sierotipi, la protezione contro il cancro della cervice si estende all'85%<sup>4</sup> e per le altre forme tumorali varia dal 45% dei cancri vulvari e dell'ano a quasi il 90% dei cancri della vagina<sup>15</sup> (Fig. 7). L'inclusione dei tipi HPV 31, 33, 45, 52 e 58 nel nuovo vaccino porta inoltre ad un'ulteriore riduzione delle lesioni precancerose del collo dell'utero (CIN2+), con un potenziale di prevenzione che passa dal 46% attuale all'82%, con risultati osservabili già dopo 5-10 anni dalla vaccinazione.

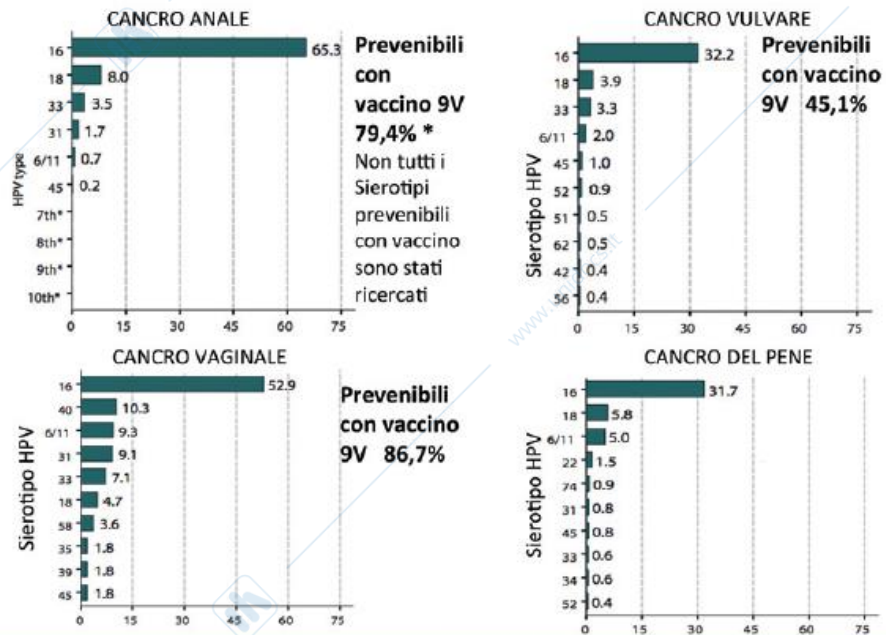


Figura 6. Prevalenza dei sierotipi HPV in cancri diversi dal cancro della cervice uterina (da de Sanjosé et al., 2012<sup>14</sup>, mod.).

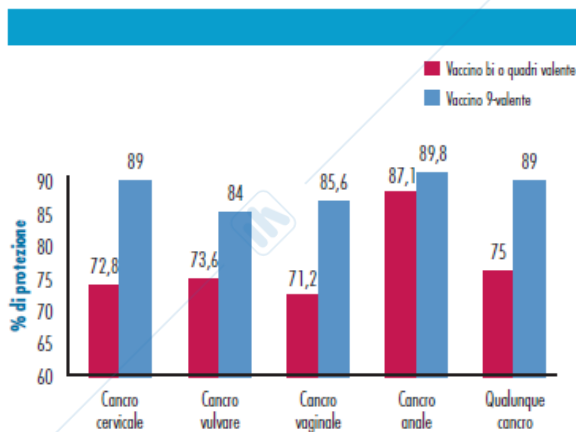


Figura 7. Protezione contro HPV con gli attuali vaccini anti-HPV o con un vaccino 9-valente (da Hartwig et al., 2015<sup>15</sup>, mod.).

### La protezione a lungo termine

Una eccellente protezione a lungo termine è ormai dimostrata per entrambi i vaccini fino ad oggi disponibili (Fig. 8), utilizzati ormai da oltre 10 anni. Tale protezione è indotta dall'associazione di immunità umorale e cellulare. I dati sulla protezione indotta dal vaccino 9-valente sono per forza di cose più limitati, in quanto i primi trial di vaccinazione hanno un follow-up di 5,5 anni. I titoli anticorpali indotti dal vaccino 9-valente sono stati però paragonati con i titoli indotti dal vaccino quadrivalente.

Vaccino	FUTURE I e II	HPV-P 007	Studio Nordic P015	Studio P018
Giovani donne	16-26 anni	16-23 anni	16-23 anni	9-15 anni
Efficacia contro lesioni CIN2 da HPV 6/11/16/18	100% (95% IC: 94-100)	100% (95% IC: 12-100)	100% (NA)	100% (NA)
Anni di follow-up	3.6	5 6.4	8 8.4	9.4 10.7
Vaccino	HPV 001	HPV 007	HPV 023	HPV 023 estensione
Giovani donne	15-25 anni	15-25 anni	15-25 anni	15-25 anni
Efficacia contro lesioni CIN2 da HPV 16/18	NA	100% (95% IC: 51.3-99.1) per lesioni citologiche	100% (95% IC: 0-100)	100% (95% IC: 0-100)

Figura 8. Anni di follow-up sull'efficacia protettiva e sicurezza dei vaccini HPV (bivalente e quadrivalente).

I dati hanno dimostrato che il titolo anticorpale indotto dal 9-valente è assolutamente sovrapponibile a quello ottenibile con il vaccino tetravalente, tanto che il nuovo vaccino ha dimostrato una non-inferiorità per tutti i sierotipi per cui è stato paragonato (6, 11, 16, 18) (Fig. 9). Per questo ci possiamo attendere che la protezione a lungo termine inducibile con il 9-valente sia paragonabile a quella del vaccino quadrivalente.

Ma accanto all'immunogenicità è assolutamente necessario valutare l'efficacia protettiva. L'efficacia protettiva è infatti il parametro più importante nella valutazione del successo dei vaccini HPV.

È stata pertanto paragonata l'efficacia protettiva della vaccinazione con vaccino HPV-9 valente con l'efficacia del vaccino 4-valente. I risultati hanno dimostrato che l'incidenza dei casi dovuti ai sierotipi 31,33,45, 52 e 58 (cioè i sierotipi contenuti nel 9 valente ma non nel 4-valente) era di 0,1 caso per ogni mille persone-anno nel gruppo delle donne vaccinate con 9-valente e di 1,6 per 1000 persone-anno nel gruppo delle donne vaccinate con vaccino quadrivalente, pari a 1 caso contro 30 casi. L'efficacia protettiva dei 5 nuovi sierotipi aggiunti risulta quindi pari a 96,7% (95% IC 80,9-99,8) per le lesioni precancerose cervicali (Tab. I). In particolare, i dati dello studio dimostrano un'efficacia di 97,4% contro le lesioni di alto grado della cervice, della vulva e della vagina e un'efficacia superiore al 90% se si considerano le lesioni di qualunque grado delle stesse sedi. Le biopsie cervicali sono risultate ridotte del 97,7% (95% IC 95,1-99,0) nella popolazione vaccinata con 9-valente rispetto al controllo

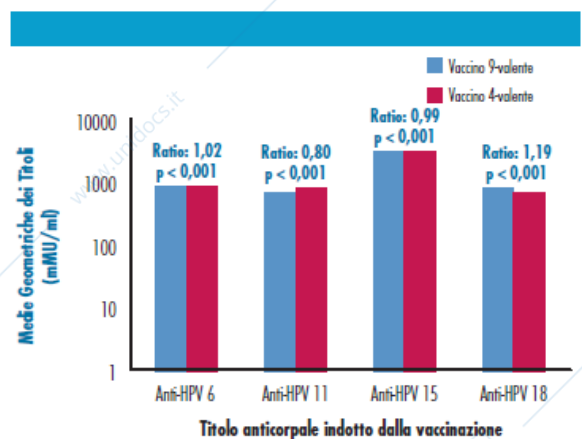


Figura 9. Paragone tra immunogenicità del vaccino 9-valente e del vaccino 4-valente (per sierotipi contenuti in entrambi)<sup>17</sup>.

**Tabella I.** Efficacia protettiva del vaccino 9-valente HPV contro le lesioni precancerose dovute a sierotipi 31,33,45, 52 e 58. L'efficacia è calcolata come frequenza di lesioni precancerose dovute a tali sierotipi durante un follow-up di 64 mesi. Il gruppo di controllo è rappresentato da donne che hanno ricevuto il vaccino HPV quadrivalente, non contenente quindi i sierotipi 31, 33, 45, 52 e 58 (da Joura et al., 2015<sup>17</sup>, mod.).

Lesioni correlate ai tipi HPV 31, 33, 45, 52, 58	Vaccino 9-valente N = 7099		Gruppo di controllo (vaccino 4-valente) N = 7105		%Efficacia (95% IC)
	n	Numero dei casi	n	Numero dei casi	
CIN 2/3, AIS, cancro della cervice, VIN 2/3, ValN 2/3, cancro della vulva e cancro della vagina	6016	1	6017	38	97,4 (85,0, 99,9)
CIN 2/3 o AIS CIN2 CIN3	5949	1	5943	35	97,1 (83,5, 99,9)
	5949	1	5943	32	96,9 (81,5, 99,8)
	5949	0	5943	7	100 (39,4, 100)
VIN 2/3, ValN 2/3	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5, 100,0)
Infezione persistente ≥ 6 mesi	5941	41	5955	946	96,0 (94,6, 97,1)
Infezione persistente ≥ 12 mesi	5941	23	5955	657	96,7 (95,1, 97,9)
ASC-US HR-HPV positivo o anomalia più grave	5883	37	5882	506	92,9 (90,2, 95,1)
Trattamenti terapeutici cervicali definitivi	6013	4	6014	41	90,2 (75,0, 96,8)

e i trattamenti sul collo dell'utero sono risultati ridotti del 90,2% (95% IC 75,0-96,8). Numerose sono le pubblicazioni sullo sviluppo del vaccino 9-valente, la sua immunogenicità, l'efficacia e la sicurezza.

A distanza ormai di 10 anni dall'introduzione della vaccinazione HPV in molti paesi del mondo abbiamo non solo dati derivanti dagli studi, ma anche dati di efficacia derivanti dalla vita reale nei vari paesi. Quello che i dati di vita reale dimostrano è una riduzione quasi totale dei condilomi nei paesi, come Australia e Danimarca, che utilizzano il vaccino contenente anche i sierotipi 6 e 11 e una riduzione delle lesioni precancerose nella popolazione giovane (< 21 anni) di circa il 50%. Queste evidenze si sono manifestate molti anni prima dell'atteso.

### La sicurezza a breve e lungo termine dei vaccini HPV

La sicurezza e la tollerabilità dei vaccini HPV è stata oggetto di numerosi studi; i risultati hanno dimostrato

che non esiste una differenza significativa negli effetti collaterali riportati tra il gruppo dei soggetti vaccinati e il gruppo dei controlli. Gli effetti collaterali sono lievi e localizzati nel 95% dei casi (dolore in sede di iniezione, eritema, gonfiore). Sono stati descritti sintomi sistemici lievi come cefalea, febbre, nausea, vomito, dolori muscolari, diarrea, mentre quelli diagnosticati come gravi (cefalea persistente, ipertensione, broncospasmo) sono stati descritti in meno dello 0,5% dei casi<sup>5</sup>.

Per quanto riguarda il vaccino 9-valente, il suo profilo di sicurezza è simile a quello del vaccino quadrivalente con cui è stato paragonato in vari trials. Come è evidente dai dati, non esiste alcuna differenza tra il vaccino 9-valente e il vaccino quadrivalente; i due vaccini pertanto hanno un simile profilo di sicurezza. È importante sottolineare che l'elevato numero di segnalazioni, peraltro quasi esclusivamente lievi, dipende dal fatto che gli eventi avversi sono stati segnalati durante lo studio del vaccino. Nella vita reale, il nu-

mero di eventi avversi segnalati dalle famiglie o dagli operatori per il vaccino HPV ammontano, secondo il report di Canale Verde, nei primi anni dopo l'inizio della vaccinazione, anni in cui era richiesta una sorveglianza speciale, a 11 % in totale <sup>6</sup>. Tra tutti gli eventi avversi riferiti come gravi, solo il 4,5% erano associati ad HPV.

I dati sulla sicurezza post vaccino confermano un eccellente profilo di tollerabilità per il 9-valente così come era stato precedentemente dimostrato per gli altri vaccini HPV. Come per i dati di efficacia, i dati di sicurezza a lungo termine sono per il momento limitati ad un follow-up di circa 5,5 anni. Considerando che durante questo periodo di osservazione gli eventi avversi sono stati paragonabili a quelli del vaccino quadrivalente, senza alcuna differenza significativa, possiamo ragionevolmente sostenere che, così come per il quadrivalente e il bivalente, non ci siano da attendere eventi avversi significativi per il vaccino 9-valente.

### La cross-protection contro sierotipi non inclusi nei vaccini HPV disponibili

La cross-protezione è la possibilità di essere protetti contro sierotipi non inclusi nel vaccino mediante reazioni-crociate stimulate dai sierotipi presenti. È stata

studiata, negli anni, la possibilità di indurre protezione contro altri sierotipi HPV ed in particolare i sierotipi 31, 33 e 45. Il razionale di questi studi risiede nel fatto che tali sierotipi hanno alcune analogie strutturali con i sierotipi oncogeni presenti nei vaccini bivalente e quadrivalente, per cui gli anticorpi prodotti contro il sierotipo 16 ed il 18 potrebbero risultare efficaci anche nella prevenzione contro altri sierotipi. Per questo la possibilità di ottenere cross-protezione contro sierotipi HPV non contenuti nei vaccini è stata studiata sia per il vaccino tetravalente che per il vaccino bivalente <sup>7-11</sup>.

I risultati purtroppo non sono stati affatto confortanti. Per quanto riguarda gli studi sul vaccino bivalente, è stato dimostrato che anche se una parziale cross-protezione inizialmente esiste, questa va perdendosi poi nell'arco di pochi anni. Infatti, a 4 anni di distanza dalla vaccinazione con vaccino bivalente, esistente una parziale cross-protection, contro i sierotipi 31, 33 e 45 (Tab. II). Tale efficacia protettiva va però perdendosi rapidamente nel tempo. Non è più significativa infatti già ad un controllo effettuato a distanza di 6,4 anni dalla vaccinazione ed è completamente perduta al controllo effettuato 8 anni dalla vaccinazione. Anche per quanto riguarda il vaccino tetravalente contro 6, 11, 16, 18, non si evidenzia, a distanza di anni dalla vaccinazione, alcuna cross-protection contro sierotipi

**Tabella II.** Persistenza di efficacia protettiva contro i sierotipi 16 e 18 e contro i sierotipi "cross-protetti" 31, 33 e 45 a distanza di 4 anni, 6,4 anni e 8 anni dalla vaccinazione con vaccino bivalente <sup>11</sup>.

Tipo HPV	Studio PATRICIA – Fase 3 – Follow-up 48 mesi			Studio 007 – Fase 2 – Follow-up: 6,4 anni			Studio 023 – Fase 2 – Follow-up: 8 anni		
	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)	Vaccinati n = 5427	Controlli n = 5399	Efficacia % (95% IC)
16/18	35	521	94 (91,1-95,6)	0	34	100 (90-100)	0	17	100 (80-100)
16	22	395	95 (91,8-96,7)	0	27	100 (87-100)	0	12	100 (69-100)
18	13	166	92 (86,5-96)	0	10	100 (60-100)	0	8	100 (50-100)
31	38	163	77 (67,2-84,4)	5	9	48 (< 0-86)	6	6	10 (< 0-76)
33	53	92	43 (19,3-60,2)	6	5	-16 (< 0-71)	6	4	-37 (< 0-68)
45	13	61	79 (61,3-89,4)	2	4	52 (< 0-96)	5	3	-52 (< 0-70)

diversi dai 4 inclusi nel vaccino. Questo è confermato dall'esperienza di vita reale in Inghilterra, dove è stato utilizzato il vaccino bivalente.

In pratica, considerando che nel protocollo vaccinale italiano, così come in tutti i paesi del mondo, le bambine vengono vaccinate a 11 anni, cioè prima che il rischio di contagio si manifesti, le ragazze stesse risulterebbero non più protette contro i sierotipi non inclusi nel vaccino già a 18-19 anni<sup>12,13</sup>.

In sostanza, per il momento si può concludere che i vaccini HPV proteggono a lungo termine solo ed esclusivamente per i sierotipi contenuti in essi e che la protezione crociata oltre ad essere parziale è purtroppo transitoria.

### Bibliografia

- 1 Bouvard V, Baan R, Straif K, et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens - Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321-2.
- 2 de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607-15.
- 3 Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
- 4 Pitisuttithum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:1405-19.
- 5 Lu B, Kumar A, Castellsagué X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13.
- 6 Micheletti F, Peroni A, Zanoni G. Regione Veneto: Programma Regionale di consulenza prevaccinale e sorveglianza degli eventi avversi a vaccinazione "Canale Verde". Dati relativi al 2010. <https://www.ospedaleuniverona.it/exfiles/internet/93101/attachment/FILE1332932194665-370.pdf> Accessed 04 luglio 2016.
- 7 Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-99.
- 8 Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100-10.
- 9 Tarney C, Pagan M, Klaric J, et al. HPV Vaccination Does Not Provide Herd Immunity for Unvaccinated Women or Cross-Protection for Nonvaccine HPV Types [12]. *Obstet Gynecol* 2016;127(Suppl 1):45.
- 10 Malagon T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-9.
- 11 Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:958-66.
- 12 Brown D. The clinical impact of cross protection to non-vaccine HPV types. Abstract (P18.13) presented at the 27<sup>th</sup> International papillomavirus conference. Berlin, Germany September 17-22, 2011.
- 13 Saah AJ, Luxembourg A, Brown D. Addressing an Unmet Medical Need Using a 9-valent Virus-Like Particle (VLP)-based HPV Vaccine. *EUROGIN* 2015, Stiviglia, 4-7 febbraio 2015
- 14 de Sanjosé S, Serrano B, Castellsagué X, et al. Human papillomavirus (HPV) and related cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. *Vaccine* 2012;30(Suppl 4):D1-83.
- 15 Hartwig S, Baldauf JJ, Dominiak-Feldena G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV related anogenital cancers, precancerous lesions and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research* 2015;1:90-100 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.003>).
- 16 AIRTUM I tumori in Italia Rapporto 2014. *Epidemiologia e prevenzione*. Supplemento 1, N 6, anno 38, novembre dicembre 2014.
- 17 Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711-23.

### In conclusione, perché vaccinare con un vaccino HPV 9-valente?

- Per offrire a maschi e femmine la più ampia copertura possibile contro le infezioni da HPV.
- Perché i cancri causati da HPV nel maschio e nella femmina hanno un mortalità elevata.
- Perché il profilo di sicurezza del vaccino è molto buono.
- Perché l'efficacia a lungo termine attesa è estremamente elevata e i dati di immunogenicità ci consentono di immaginare una protezione che duri per tutta la vita.
- Perché non possiamo sperare in una protezione allargata derivante da una cross-protezione tra sierotipi, dato che la cross-protezione contro sierotipi non inclusi nel vaccino è parziale e transitoria.

# L'INFLUENZA

L'influenza è una malattia respiratoria acuta provocata da virus appartenenti alla famiglia Orthomyxoviridae; a questa famiglia appartengono numerosi virus animali. L'influenza costituisce un importante problema di Sanità Pubblica a causa delle sue caratteristiche epidemiologiche di estrema complessità: elevata capacità di trasmissione, ampio spettro d'ospite ed enorme potenziale di variabilità antigenica.

Il termine influenza, deriva dalla parola latina "influentia" e riflette l'opinione molto diffusa nei secoli passati che la comparsa delle epidemie più gravi fosse correlata all'influenza di congiunzioni sfavorevoli delle stelle. Nel 1933 Smith e i suoi collaboratori isolarono per la prima volta il virus influenzale umano di tipo A; negli anni successivi vennero isolati i virus influenzali umani di tipo B e C, rispettivamente nel 1940 da Francis e nel 1947 da Taylor. Le prime testimonianze relative a malattie di tipo influenzale risalgono già al 1510, ma fu solo nel 1580 che si ebbe la prima diffusione della malattia a livello pandemico. Da allora si sono verificate nel corso degli anni numerose pandemie tra cui la più famosa, denominata in seguito "La madre di tutte le pandemie", fu quella del 1918-1919 nota come "Influenza Spagnola", che causò oltre 20 milioni di morti. Un'altra importante pandemia fu quella dovuta al virus influenzale di tipo A/H3N2 nel 1968, conosciuta come "Hong Kong", che sebbene provocata da un virus con patogenicità maggiore rispetto a quello dell'Influenza Spagnola, causò un numero di morti nettamente inferiore grazie alle migliori condizioni igienico-sanitarie della popolazione.

Al giorno d'oggi, l'influenza si presenta sia con epidemie annuali durante la stagione invernale che con casi sporadici al di fuori delle normali stagioni influenzali, anche se con un'incidenza molto bassa. Il Centro Europeo per il controllo delle Malattie (ECDC) stima che in media circa 40.000 persone muoiano prematuramente ogni anno a causa dell'influenza nell'Unione Europea.

Per monitorare l'epidemiologia del virus influenzale, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha messo a punto nel 1947 un sistema di sorveglianza internazionale al quale aderisce anche l'Italia, coordinata dal Ministero della Salute, tutti i dati raccolti ed elaborati a livello nazionale sono resi disponibili agli organismi di riferimento internazionali (OMS, ECDC) e pubblicati settimanalmente nel periodo epidemico sul sito del Ministero della Salute. Il virus influenzale si trasmette per via diretta, tramite aerosol, o per via indiretta, tramite il contatto con superfici contaminate da secrezioni respiratorie. Generalmente i sintomi dell'influenza si manifestano dopo un breve periodo di incubazione (1-3 giorni) con un esordio brusco caratterizzato da malessere generale associato a febbre elevata, cefalea, tosse, mal di gola, dolori muscolari e articolari. Oltre ai sintomi sistemici possono presentarsi occasionalmente gravi

infezioni dell'apparato respiratorio come bronchiti, polmoniti virali o batteriche, soprattutto in alcune categorie di soggetti a rischio come anziani, soggetti affetti da patologie croniche e nei soggetti immunocompromessi. La diagnosi dell'influenza si basa comunemente sui sintomi clinici, ma essendo questi comuni a molte malattie, la certezza può essere raggiunta solo tramite indagini di laboratorio. Le indagini possono basarsi sull'isolamento del virus e/o la ricerca di antigeni o acidi nucleici virali nelle secrezioni naso-faringee oppure sulla ricerca di anticorpi specifici nel siero del paziente. Ogni anno l'influenza determina elevati costi a carico della comunità, sia in termini di spesa sanitaria (farmaceutica e ospedaliera) che di costi sociali, per le assenze dal lavoro e per le cure proprie e dei familiari; inoltre il ricorso all'ospedalizzazione per il trattamento di forme influenzali, anche non complicate, soprattutto in persone anziane, può comportare un sovraccollamento dei reparti ospedalieri con possibili disfunzioni operative. Per questi motivi si può affermare che l'influenza è una patologia che per la sua rilevanza sociale necessita dell'applicazione su ampia scala di interventi preventivi; la vaccinazione è senza dubbio il metodo più efficace. I virus dell'influenza tendono a presentare ogni anno variazioni, di conseguenza periodicamente viene rivista e modificata la composizione vaccinale. Il Ministero della Salute, in linea con le indicazioni dell'OMS, raccomanda annualmente la vaccinazione influenzale e la offre gratuitamente ai soggetti a rischio, al personale ospedaliero, alle forze dell'ordine e ai vigili del fuoco. Il trattamento dell'influenza in soggetti non vaccinati o per i quali il vaccino non è risultato efficace è basato su due classi di farmaci: gli inibitori della proteina M2, amantadina e rimantadina, e gli inibitori delle neuroaminidasi, oseltamivir e zanamivir.

## IL VIRUS INFLUENZALE

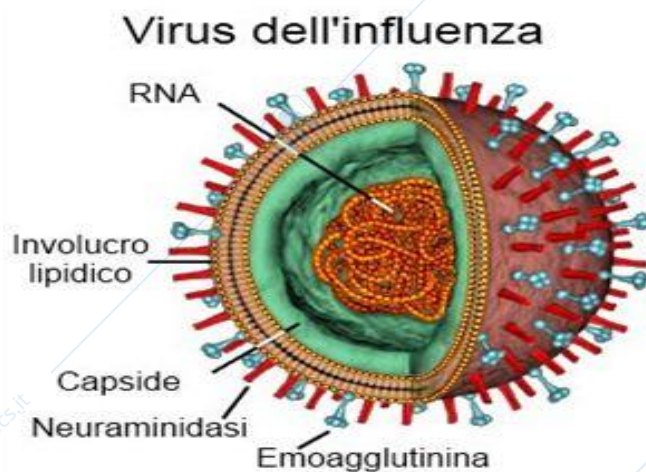
I virus influenzali appartengono alla famiglia *Orthomyxoviridae* genere *Orthomyxovirus*, in base alla costituzione dell'antigene interno, nucleoproteina e proteina M si distinguono in tipo A, B e C.

Mentre i virus B e C sono virus "umani" quindi hanno come unico serbatoio l'uomo e possono causare epidemie modeste o addirittura infezioni asintomatiche, i virus A sono responsabili delle epidemie influenzali annuali e soprattutto degli eventi pandemici in quanto in grado di infettare numerose altre specie animali. **I virus di tipo A** vengono classificati in sottotipi sulla base della struttura antigenica delle loro glicoproteine di superficie: la emoagglutinina (HA) e la neuraminidasi (NA). Nei virus che colpiscono l'uomo sono stati identificati 3 sottotipi stabili di emoagglutinina (H1, H2 e H3) e 2 tipi di neuraminidasi (N1 e N2). **I virus di tipo B** hanno un solo tipo di emoagglutinina e un solo tipo di neuraminidasi; questi virus non vengono classificati in sottotipi. **I virus di tipo C** hanno come unico serbatoio di infezione l'uomo. Sono molto diversi dai virus di tipo A e B e causano spesso un'infezione asintomatica o simile al comune raffreddore con scarsa rilevanza patogena.

## STRUTTURA E MORFOLOGIA

I virioni hanno un diametro di circa 80-120 nm e forma sferoidale, presentano un envelope lipidico coperto da circa 500 spicole, ovvero proiezioni glicoproteiche, che si proiettano verso l'esterno e hanno una lunghezza di circa 10-14 nm. Esistono due

diversi tipi di spicole, ognuna con una propria attività biologica e una propria struttura. Le spicole di emoagglutinina sono costituite da un trimero e partecipano alle prime fasi del ciclo vitale del virus, mentre le spicole di neuraminidasi sono costituite da un tetramero e partecipano alle fasi precedenti l'adsorbimento e alle fasi di rilascio e maturazione della progenie virale. All'interno dell'envelope lipidico c'è uno strato costituito dalla proteina di matrice (proteina M), che rappresenta il precursore di altre due proteine: M1 e M2. Questo strato racchiude l'RNA genomico. I genomi dei virus influenzali, sono costituiti da RNA a polarità negativa a singolo filamento frammentato: i virus di tipo A e B sono costituiti da 8 segmenti di RNA, mentre i virus di tipo C sono costituiti solo da 7 segmenti di RNA. Ciascun segmento codifica per una o più proteine. La lunghezza complessiva del genoma è di circa 12-16 kb e la lunghezza massima di ciascun segmento è di 2.5 kb. Ogni segmento di RNA che costituisce il genoma è strettamente associato ad una nucleoproteina, che ha la funzione di proteggere l'RNA. All'interno del nucleocapside, il core virale che contiene il genoma, sono presenti altre proteine non strutturali come PB1, PB2 e PA, che svolgono principalmente la funzione di polimerasi RNA-dipendente e NS1 e NS2 che sembrano avere funzioni regolatorie.



### LE PROTEINE VIRALI

Le principali proteine del virus influenzale sono l'emoagglutinina, di cui sono stati identificati 16 sottotipi, e la neuraminidasi, di cui si conoscono 9 tipi. Queste due proteine sono delle glicoproteine di membrana ed entrambe riconoscono l'acido sialico. **L'emoagglutinina (HA)** è una glicoproteina bastoncellare che svolge un ruolo importante non solo grazie alla sua capacità di agglutinare gli eritrociti, ma anche perché è attiva nell'attacco e nella penetrazione della cellula ospite: essa infatti si fissa ai recettori mucoproteici cellulari. L'HA rappresenta l'antigene virale primario verso il quale viene diretta la risposta anticorpale, nonché l'unico antigene capace di innescare una risposta virus-neutralizzante. L'HA viene sintetizzata nella cellula infetta a partire da una singola catena polipeptidica (HA0) composta da circa 560 residui amminoacidici. Affinché il virione sia infettivo, dopo che l'emoagglutinina è stata sintetizzata sui ribosomi della cellula ospite, essa deve essere scissa, attraverso una proteasi, in due catene proteiche distinte: HA1 e HA2. Queste due catene rimangono

legate covalentemente attraverso legami disolfurici. HA1 e HA2 appaiono nella struttura delle spicole come due subunità distinte: HA1 è il dominio globulare che si trova all'estremità distale della spicola, ed è responsabile del legame tra il virus e i recettori dell'acido sialico, contiene i maggiori epitopi antigenici della molecola; HA2 forma invece il "gambo" fibroso della spicola e contiene all'estremità N-terminale una sequenza conservata di circa 20 residui amminoacidici, per lo più idrofobici, che innesca il processo di fusione tra l'envelope virale e la membrana della cellula ospite.

**La neuraminidasi (NA)** possiede attività enzimatica, e svolge diverse funzioni:

è in grado di rimuovere l'acido sialico dalle mucine presenti nelle vie respiratorie, in modo da agevolare l'adesione del virus alla superficie delle cellule epiteliali;

interviene inoltre nella liberazione dei virioni maturi dalla cellula infettata e ne previene l'aggregazione. Come detto in precedenza, l' NA è il bersaglio di farmaci antivirali come l'oseltamivir e lo zanamivir che inibiscono l'attività enzimatica della proteina rallentando il rilascio di virioni maturi dalla cellula infetta.

**La nucleoproteina**, o proteina NP, è strettamente associata ai segmenti di RNA, ed è responsabile della formazione del nucleocapside; svolge un ruolo fondamentale nel proteggere il genoma dall'ambiente esterno e ne facilita la duplicazione.

**Le proteine PB1, PB2 e PA** hanno un'attività di polimerasi RNA-dipendente e sono quindi coinvolte nella replicazione e nelle trascrizione del genoma virale.

**La proteina M1**, una proteina di matrice, sembra avere un'importante funzione di supporto all'envelope virale. Si ritiene che essa interagisca durante le fasi di assemblaggio con il nucleocapside e che migri nelle zone della membrana cellulare dove si sono inserite le proteine di superficie. Recentemente è stato osservato inoltre che la proteina M1 interviene nel processo di liberazione per gemmazione del virus.

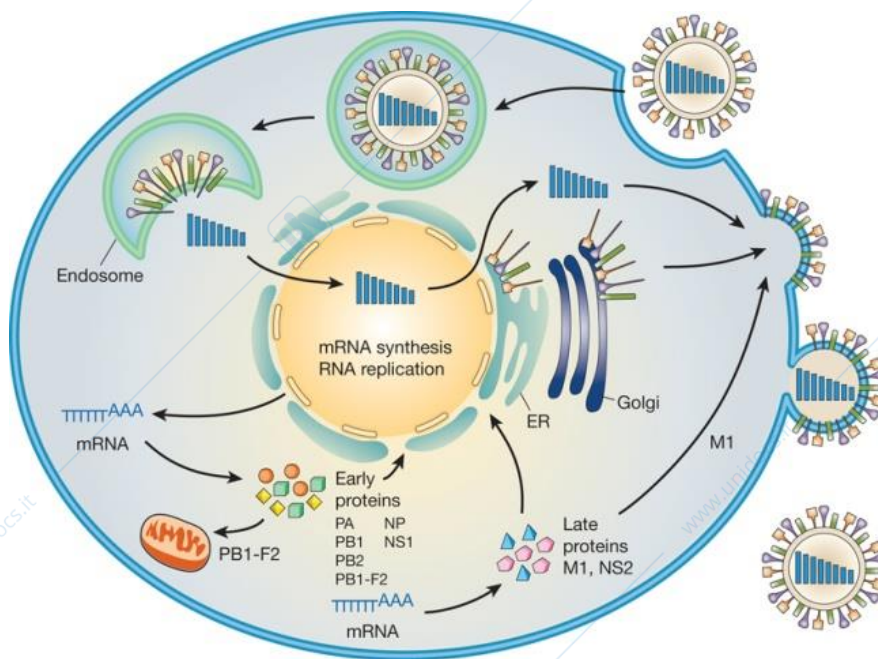
**La proteina M2**, che deriva dallo splicing alternativo dell'mRNA per la proteina M1, è in grado, agendo da pompa ionica, di modulare il pH durante il processo di rimozione dell'involucro e di facilitare il trasporto del virus a livello della membrana cellulare durante la replicazione.

**Le proteine NS1 e NS2** si trovano nel nucleo e/o nel citoplasma della cellula infetta e hanno principalmente funzione di regolare il trasporto degli mRNA, la traduzione e lo splicing.

## LA REPLICAZIONE

Il target primario del virus influenzale sono le cellule epiteliali del tratto respiratorio superiore e inferiore. Nella fase iniziale dell'interazione tra virus e cellula ospite, l'emoagglutinina lega l'acido sialico contenuto nelle glicoproteine o nei glicolipidi sulla superficie della cellula ospite. Il legame tra acido sialico ed HA consente l'inizio della fase di adsorbimento che si completa grazie a un'endocitosi mediata da recettore. Durante l'adsorbimento infatti le particelle virali vengono inglobate nella membrana plasmatica della cellula ospite, grazie alla formazione di speciali vescicole. Queste vescicole, una volta all'interno delle cellule, si fondono con dei compartimenti intracellulari: gli endosomi. La fusione dell'envelope virale con la membrana endosomiale, innescata dall'abbassamento del pH all'interno degli endosomi, permette al virus di raggiungere il citoplasma della cellula ospite. L'abbassamento del

pH, dovuto alla proteina M2, induce un cambiamento conformazionale nelle spicole di HA, grazie al quale il materiale genetico virale ottiene un accesso diretto al citoplasma della cellula ospite. Una volta che i complessi ribonucleoproteici sono stati rilasciati nel citoplasma vengono trasportati nel nucleo, dove l'RNA virale a polarità negativa viene trascritto in mRNA positivo da una trascrittasi virale. La trascrittasi virale ha inoltre la funzione di inibire la sintesi di proteine cellulari e di favorire la produzione di componenti virali. Una volta trascritti gli mRNA vengono portati nel citoplasma, dove vengono tradotti in proteine. Sia la sintesi che il ripiegamento delle proteine avviene nel citoplasma. Nel nucleo, invece, oltre alla trascrizione dell'RNA, avviene la replicazione del genoma virale attraverso la produzione di segmenti di RNA che vengono poi traslocati nel citoplasma per l'assemblaggio di nuovi virioni. Alla fine del processo di replicazione e di assemblaggio, le particelle virali vengono rilasciate negli spazi extracellulari attraverso un processo di gemmazione che dura diverse ore. Generalmente, a causa delle alterazioni metaboliche causate dalla replicazione la cellula muore.



## NOMENCLATURA

I vari sottotipi di virus influenzale vengono definiti e identificati in base a diversi criteri: il tipo di virus, il tipo di neuraminidasi ed emoagglutinina che contengono, l'anno di isolamento, il luogo di isolamento e il numero di isolamento del ceppo virale. Se prendiamo ad esempio il virus A/H3N2/California/7/2004 possiamo dedurre dalla sua nomenclatura che:

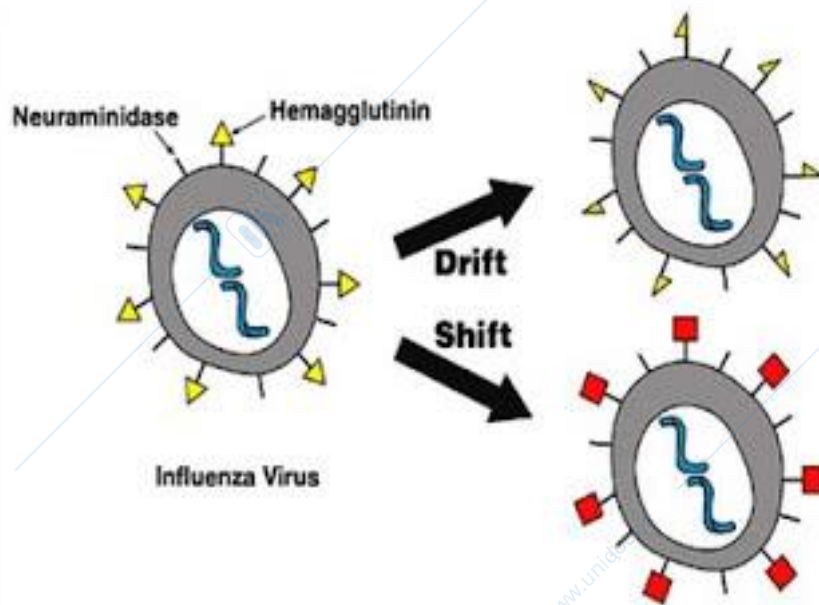
- si tratta di un virus di tipo A
- presenta il sottotipo 3 dell'emoagglutinina e la neuraminidasi di tipo 2
- è stato isolato in California nel 2004
- il numero di isolamento del ceppo virale è 7.

## MUTAZIONI ANTIGENICHE

Il principale problema legato alla diffusione dell'influenza è rappresentato dall'incredibile capacità del virus di mutare continuamente a livello genetico e antigenico. Questa particolare capacità, infatti, permette al virus influenzale di eludere la barriera immunitaria e di diffondersi senza ostacoli, causando ogni anno numerosi casi. La variabilità delle caratteristiche genetiche e antigeniche è una peculiarità dei virus influenzali di tipo A e in misura minore di quelli di tipo B, ma non è mai stata registrata per quanto riguarda i virus di tipo C. Al continuo cambiamento del virus sono soprattutto interessati gli antigeni di superficie, e in modo particolare l'emoagglutinina. Esistono due tipi di variazioni a cui può andare incontro il virus dell'influenza: l'antigenic drift, o deriva antigenica, e l'antigenic shift.

**L'antigenic drift** è una mutazione di minore entità, si verifica ogni 2-3 anni, ed è generalmente responsabile delle epidemie stagionali. La deriva antigenica consiste in piccole mutazioni, come la sostituzione di due o tre amminoacidi, che colpiscono i geni codificanti per le proteine di superficie HA e NA che sono soggette alla pressione selettiva dei meccanismi di difesa dell'ospite. I virus che vanno incontro all'antigenic drift sono in grado di infettare individui precedentemente venuti a contatto con lo stesso sottotipo, senza però causare infezioni gravi, in quanto il patrimonio anticorpale della popolazione rimane parzialmente protettivo verso il nuovo sierotipo. L'alta frequenza con cui si verificano queste mutazioni è probabilmente da imputare alla mancanza di una "rilettura di controllo" da parte dell'RNA-polimerasi virale che consente al virus di accumulare errori ad ogni ciclo di replicazione.

**L'antigenic shift** è una mutazione di maggiore entità, compare circa ogni 10-12 anni e può causare grandi epidemie e pandemie. La caratteristica principale di questo tipo di mutazione è la comparsa di una nuova variante, che possiede una nuova emoagglutinina e/o neuraminidasi. Il fatto che il genoma del virus influenzale sia a RNA frammentato facilita molto l'evento principale dell'antigenic shift: il riassortimento genetico. Durante il riassortimento genico avviene uno scambio di materiale genetico tra diversi tipi di virus che hanno infettato una stessa cellula; per quanto riguarda il virus dell'influenza umano, la specie in cui generalmente avviene questo fenomeno di riassortimento genetico è rappresentata dal maiale, in quanto esso può essere infettato sia da virus umani che da virus aviari, i quali di per se non sono in grado di infettare l'uomo. Il risultato di questo tipo di mutazioni è quindi un nuovo ceppo virale contro cui la popolazione si trova sprovvista di difese immunitarie.



## VACCINI E VACCINAZIONI

La vaccinazione è attualmente lo strumento di prevenzione dell'influenza più efficace e con il miglior rapporto costi-benefici. Lo sviluppo dei vaccini antinfluenzali cominciò nel 1936, quando le prime ricerche dimostrarono che nell'uomo, in seguito all'infezione da parte di virus influenzali, venivano prodotti anticorpi neutralizzanti. Il primo vaccino antinfluenzale venne introdotto nel 1940: si trattava di un vaccino realizzato con il virus dell'influenza inattivato in formalina. All'inizio tali vaccini erano piuttosto rudimentali e provocavano spesso reazioni locali e sistemiche significative a causa della inefficiente purificazione del virus. Per risolvere questo problema, a metà degli anni '60, venne introdotta la tecnica della centrifugazione zonale che permette di separare il virus dalla proteina dell'uovo e di realizzare vaccini altamente purificati e poco reattogeni. I primi vaccini fin dall'epoca di Pasteur erano costituiti da agenti vivi attenuati e inattivati. Entrambi questi tipi di vaccini sono in grado di stimolare sia i linfociti attraverso gli antigeni di superficie, sia i recettori dell'immunità innata per la presenza di molecole tipiche degli agenti infettivi. L'effetto pro-infiammatorio a seguito dell'attivazione dell'immunità innata è alla base della reattogenicità di questi vaccini. Con il progredire delle conoscenze in campo batteriologico e virologico, e i grandi sviluppi dell'immunologia e della genetica degli ultimi decenni, siamo in grado di comprendere i meccanismi alla base della capacità preventiva dei vaccini, ed anche di progettare con sempre maggior precisione nuovi vaccini attraverso tecniche innovative, identificando gli antigeni fondamentali per la protezione e quelli da eliminare per la loro reattogenicità. Lo sviluppo di vaccini acellulari, split, a subunità o a proteine ricombinanti ha rappresentato un passo in avanti nella riduzione degli effetti collaterali a discapito di una notevole diminuzione della immunogenicità.

Ad oggi sono disponibili numerosi tipi di vaccini antinfluenzali che presentano diverse caratteristiche e proprietà in base al loro metodo di preparazione:

- **Vaccini vivi attenuati:** sono costituiti da preparazioni del virus opportunamente trattato in modo da renderlo ancora capace di replicarsi, ma innocuo per l'organismo ospite.
- **Vaccini inattivati:** costituiti da virus non più in grado di replicarsi, risultano più sicuri ma allo stesso tempo meno immunogenici rispetto ai vaccini vivi. Sono stati a lungo i principali vaccini utilizzati in Europa e negli Stati Uniti, ma sono stati abbandonati per la loro scarsa tollerabilità.
- **Vaccini split:** costituiti da virioni frammentati in seguito al trattamento con una serie di detergenti. Presentano pochi effetti collaterali, ma sono scarsamente immunogenici.

- **Vaccini a subunità:** realizzati con preparazioni contenenti prevalentemente le proteine virali emoagglutinina e neuramminidasi. Non presentano quasi nessun effetto collaterale.

La maggior parte dei vaccini influenzali è prodotta nelle uova, i ceppi virali isolati dai pazienti infettati vengono riassortiti con un ceppo altamente infettivo per le uova. Dopodiché il virus viene fatto crescere nella cavità allantoica di uova embrionate; dopo un'incubazione di 2-3 giorni, vengono rimossi i fluidi allantoidi e le particelle del virus vengono purificate tramite un'ultracentrifuga zonale. Il virus viene solitamente inattivato tramite un trattamento con formaldeide. L'utilizzo delle uova presenta numerose limitazioni, sia se consideriamo che questi vaccini non possono essere somministrati a soggetti con sensibilità e/o allergia alle proteine dell'uovo e sia se teniamo conto dei tempi di approvvigionamento della materia prima. In previsione di una pandemia aviaria, ad esempio le scorte di uova potrebbero essere notevolmente ridotte senza calcolare i lunghi tempi di produzione necessari alla messa in commercio del vaccino. Un'alternativa a questi vaccini viene offerta dalle colture cellulari. La produzione in colture cellulari risulta più flessibile in quanto si ha una pronta disponibilità delle cellule, si può modificare la composizione del vaccino anche a metà stagione laddove non vi sia corrispondenza tra il ceppo prodotto e il ceppo circolante, i ceppi virali isolati e coltivati in cellule di mammifero sono antigenicamente più simili agli isolati clinici wild-type con un netto vantaggio per l'uomo.

Il virus influenzale ha un'elevata tendenza a modificarsi e ad evolversi: per questo motivo la composizione del vaccino antinfluenzale dal 1973 viene rivista ogni anno dall'OMS. La composizione del vaccino si basa sulle informazioni raccolte dal Global Influenza Surveillance and Response System dell'OMS, che si avvale della collaborazione dei National Influenza Centres (NIC) presenti in 83 Paesi, relative ai ceppi virali circolanti e all'andamento dell'influenza. Ogni anno quindi, a partire dai dati della sorveglianza virologica, l'OMS stabilisce la formulazione vaccinale per l'anno successivo. Il vaccino prodotto è trivalente ed è composto da due ceppi del virus influenzale di tipo A, H1N1 e H3N2, e da un ceppo del virus B. L'efficacia del vaccino dipende principalmente dalla corrispondenza tra la composizione del vaccino e gli strain del virus circolanti, ed è generalmente definita come la riduzione del tasso di

casi di influenza tra gli individui vaccinati rispetto a quelli non vaccinati; essa fornisce una misura diretta della riduzione specifica di casi di influenza, accertati in laboratorio. Numerosi studi hanno dimostrato l'elevata efficacia dei vaccini antinfluenzali che negli ultimi anni hanno portato a una significativa riduzione non solo dei casi di influenza, ma anche delle malattie del tratto respiratorio superiore e di ricoveri ospedalieri per sindromi simil-influenzali. I programmi di immunizzazione routinaria sono diretti principalmente alle persone a più alto rischio di complicanze gravi o di morte, come anziani e immunocompromessi, e a coloro che possono essere causa di diffusione per questi soggetti. La vaccinazione è consigliata anche come prevenzione per la sindrome di Reye, una complicanza che si sviluppa per lo più nei bambini in trattamento con aspirina colpiti da sindromi influenzali. Per coloro che hanno avuto una precedente esposizione ai virus dell'influenza A e B è sufficiente una singola dose di vaccino, mentre per i più giovani, che non hanno ricevuto una precedente vaccinazione, sono necessarie due dosi. La protezione conferita dalla vaccinazione ha un effetto che dura circa 5-6 mesi, per cui il periodo consigliato per effettuare la vaccinazione va da metà ottobre a fine dicembre.

## LE MENINGITI BATTERICHE

11

**Perché la meningite è tuttora una temibile malattia infettiva?**



La meningite è una malattia infettiva che provoca un'infezione delle membrane che avvolgono il cervello e il midollo spinale (le meningi) e può rappresentare un serio pericolo per la vita di chi la contrae. Può essere di natura virale (forma più comune), batterica (forma più rara ma estremamente seria, che può avere conseguenze fatali) o fungina (si manifesta prevalentemente in soggetti con deficit della risposta immunitaria, in cui può rappresentare un pericolo per la vita).

I batteri che causano la meningite comprendono: *Neisseria meningitidis* (meningococco), di cui esistono diversi ceppi; *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) oppure *Haemophilus influenzae* tipo b. La malattia si trasmette da persona a persona, attraverso via aerea, goccioline di saliva o il contatto diretto con secrezioni respiratorie di un portatore sano, tra soggetti che sono a stretto contatto in modo frequente o prolungato. Solitamente, l'infezione origina in un altro punto del corpo e può raggiungere le meningi attraverso il flusso sanguigno. La meningite può però anche svilupparsi da otiti o sinusiti o direttamente da un'infezione a livello cerebrale derivata da una frattura del cranio.

I primi sintomi possono essere aspecifici, tuttavia dopo 2-3 giorni compaiono nausea e vomito, febbre, pallore, fotosensibilità; sono tipiche la rigidità della nuca e quella all'estensione della gamba. La meningite e la sepsi da meningococco si possono anche presentare con forme fulminanti con il peggioramento delle condizioni in poche ore. La presenza della malattia è confermata da analisi di laboratorio del liquido spinale. Il trattamento della meningite deve essere tempestivo. La meningite batterica viene trattata con antibiotici; la cura è più efficace se il ceppo agente dell'infezione viene caratterizzato e identificato. Nel caso di meningiti virali, non c'è cura antibiotica, ma la malattia è meno grave e i sintomi si risolvono di solito nel corso di una settimana, senza necessità di alcuna terapia specifica. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo della meningite troviamo, sicuramente, l'età: queste patologie colpiscono soprattutto i bambini sotto i 5 anni e altre fasce di età che variano a seconda dell'agente patogeno. Infatti le forme da meningococco interessano, oltre i bambini piccoli, anche gli adolescenti e i giovani adulti, mentre le meningiti da pneumococco colpiscono soprattutto i bambini e gli anziani. Attualmente, in Italia, per la prevenzione della meningite sono disponibili diversi vaccini, efficaci e sicuri, diretti verso i patogeni più diffusi:

- vaccino contro *Haemophilus influenzae* di tipo b
- vaccino coniugato contro lo pneumococco
- vaccino polisaccaridico contro lo pneumococco
- vaccino monovalente contro il meningococco di tipo C
- vaccino monovalente contro il meningococco di tipo B
- vaccino quadrivalente contro il meningococco A-C-Y-W135

## MENINGITI DA MENINGOCOCCO

L'agente responsabile è un batterio denominato Neisseria Meningitidis detto anche Meningococco. Sono attualmente noti tredici tipi (sierotipi) di Meningococco, ma solo cinque (A, B, C, Y, W135) sono rilevanti dal punto di vista clinico e capaci di provocare malattia ed epidemie.

I sierotipi B e C sono responsabili della maggior parte dei casi in Italia, Europa e Americhe, sebbene anche i casi da attribuire ai tipi Y e W135 siano in aumento. I sierotipi A e C prevalgono in tutta l'Asia e l'Africa, il sierotipo W135 è noto per le meningiti verificatesi tra i pellegrini di ritorno dalla Mecca e per le epidemie in Africa.

### Vie di trasmissione

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.

### Sintomi e complicanze

La meningite è la presentazione più comune di malattia invasiva da meningococco. I sintomi di meningite sono comparsa improvvisa di febbre, mal di testa, e rigidità del collo, spesso accompagnata da altri sintomi, quali nausea, vomito, fotofobia (sensibilità dell'occhio alla luce), e stato mentale alterato.

Sepsi meningococcica (setticemia o meningite da meningococchi) avviene senza meningite nel 5%-20% delle infezioni invasive da meningococco. Questa condizione è caratterizzata da insorgenza improvvisa di febbre e rash, spesso associata a ipotensione, shock, insufficienza multi-organo.

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

### Impatto sulla popolazione

Secondo i dati dell' Organizzazione Mondiale della Sanità, i tassi più alti di Neisseria meningitidis nel mondo si registrano nella cosiddetta meningitis belt (fascia della meningite), area che comprende i Paesi dell'Africa sub sahariana, dal Senegal all'Etiopia. In questa zona, dove vivono circa 300 milioni di persone, la malattia è endemica e la stagione secca favorisce la diffusione della malattia. Nella meningitis belt il ceppo di meningococco A è responsabile di circa l'80-85% di tutti i casi di malattia, con intervalli di 7-14 anni tra un'epidemia e un'altra. Nel 2009, 14 Paesi africani hanno riportato il più alto numero di casi dall'epidemia del 1996: 88.199 casi

sospetti di cui 5352 letali. Nel 1996, infatti, in questa zona si è verificata la più grave epidemia di meningite mai registrata, con circa 250.000 casi e 25.000 morti in Niger, Nigeria, Burkina Faso, Ciad, Mali e altri Paesi limitrofi. La carenza di vaccini e di sistemi sanitari e di cura hanno sicuramente inciso sulle proporzioni dell'epidemia. Nei Paesi ad alto reddito e a clima temperato il numero di casi di meningite è piuttosto sporadico (aumentano in inverno e primavera). In Europa e negli Stati Uniti, la maggior parte dei casi è data da meningococco B e C. Negli ultimi dieci anni, l'introduzione in molti Paesi europei della vaccinazione di massa contro il ceppo C della malattia meningococcica ha ridotto significativamente il numero dei casi riportati dovuti a questo sierogruppo. In Europa, nel 2010 sono stati riportati 3819 i casi di malattia meningococcica invasiva (3710 con conferma di laboratorio).

In Italia, i sierotipi più frequenti sono il B e C. Dai dati per fascia di età e sierogruppo si evince una diminuzione, dal 2010, del numero delle segnalazioni di malattie invasive da meningococco di sierogruppo C al di sotto dei 10 anni e nella fascia di età che include adolescenti e giovani adulti. L'incidenza della malattia invasiva da meningococco in Italia nel 2010 è dello 0,24 su 100 mila abitanti. I dati dal 1995 al 2010 mostrano un picco nel 2004 (0,6/100.000) e, negli ultimi anni, una diminuzione dell'incidenza (0,3/100.000 nel 2006-2009 e, 0,24/100.000 nel 2010). Per quanto riguarda la meningite da meningococco, in Italia l'incidenza risulta minore rispetto al resto d'Europa. Per quanto riguarda i sierotipi, il tipo 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 sierotipo B), ha visto una significativa riduzione dei casi fino al 2006, presumibilmente per l'incremento dell'offerta vaccinale specifica. I ceppi B e C rimangono ad oggi i prevalenti e negli ultimi anni si osserva un aumento del primo e una parallela diminuzione del secondo. In tutto, fra il 2001 e il 2007, si sono registrati in Italia 447 casi di meningiti da meningococco di gruppo C, con 63 decessi (14%). Almeno due terzi dei casi di meningite da meningococco in Italia sono sporadici; si verificano tuttavia anche piccoli focolai epidemici (cluster). In dettaglio, dal 2001 al 2007 ci sono stati in Italia 48 piccoli cluster da meningococco C, definiti come almeno 2 casi nell'arco di 30 giorni in un raggio di 50 Km. La larga maggioranza di questi cluster si è verificata nelle Regioni del Centro-Nord. In Veneto, tra dicembre 2007 e gennaio 2008 si è verificato un focolaio di meningite/sepsi da meningococco C. In dettaglio, nella Provincia di Treviso tra il 13 e il 15 dicembre 2007 si sono verificati 7 casi di meningite/sepsi da *Neisseria meningitidis* con tre decessi. Altri due casi si sono verificati in un residente a Conegliano e a Mestre. In Italia, dopo l'introduzione del vaccino anti-meningococco C, avvenuta nel 2006, i casi di malattia si sono ridotti drasticamente, passando dai 115 casi del 2005 ai 28 casi del 2011. (dati ISS aggiornati al 18.12.2012).

La nuova sfida è rappresentata dalle malattie invasive da Meningococco B, essendo, attualmente, questo sierotipo il responsabile del maggior numero di casi di meningiti meningococciche. L'utilizzo del vaccino contro il Meningococco B, è stato recentemente approvato dalla Agenzia Europea del Farmaco (EMA), pertanto, i singoli Stati membri dovranno decidere se inserirlo nei programmi nazionali di vaccinazione.

Quando il batterio raggiunge il sangue, può interessare altri organi determinando un quadro clinico ancora più serio (sepsi). Ci si può ammalare di malattia meningococcica a tutte le età, ma la malattia è più comune nei bambini con meno di un anno di età e tra i 12 e i 21 anni.

In Italia vengono accertati circa 150-200 casi di meningite meningococcica ogni anno (probabilmente i casi reali sono molti di più) e, nonostante sia possibile una cura con antibiotici, l'infezione spesso progredisce così rapidamente che, anche con una diagnosi e terapia tempestiva, provoca la morte nel 10-15% dei casi. Di coloro che sopravvivono, una percentuale tra l'11 e il 19% può avere delle complicanze come amputazioni di arti o segmenti di arti, malattie del sistema nervoso (paralisi, convulsioni o ictus), sordità, disturbi della sfera psico-affettiva e ritardo mentale.

Esistono 12 gruppi di meningococchi, di cui 5 (A, B, C, Y, W135) sono responsabili della malattia meningococcica invasiva. Tra questi, il principale responsabile della malattia meningococcica in Italia è rappresentato dal sierogruppo B.

Infatti, dal 2007 al 2011 il MenB è stato responsabile in media di circa il 61% dei casi totali di malattia invasiva da meningococco.

L'incidenza di questa patologia è particolarmente accentuata nei bambini sotto l'anno di vita: uno studio inglese dimostra, infatti, come i casi di MenB si osservino prevalentemente tra il quarto ed il nono mese di vita, con un picco registrato nel quinto mese.

## Il vaccino

Lo sviluppo di un vaccino contro questo batterio ha rappresentato per molto tempo una sfida per i vaccinologi di tutto il mondo. Infatti, i metodi tradizionali, utilizzati con successo per la messa a punto di vaccini contro gli altri 4 sierogruppi meningococcici patogeni che causano malattie, si sono rivelati fallimentari per questo sierogruppo.

Oggi, grazie ad una tecnica innovativa denominata "*reverse vaccinology*" è stato reso possibile lo sviluppo di un vaccino universale contro il meningococco B, e tale vaccino è oggi disponibile in Italia. Il vaccino contro il meningococco di tipo B fornisce una risposta difensiva a largo raggio: è 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, che avviene per via intramuscolare, può essere effettuata anche in concomitanza ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini: difterite, tetano, pertosse acellulare, *Haemophilus influenzae* di tipo b, poliomielite inattivato, epatite B, pneumococcico coniugato, morbillo, parotite, rosolia e varicella. Nel caso di co-somministrazione con altri vaccini, il vaccino antimeningococcico di tipo B deve essere iniettato in una sede di iniezione separata.

## Haemophilus Influenzae B

### La malattia

L'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) è un batterio che causa infezioni anche gravi, soprattutto tra i bambini di età inferiore ai 5 anni. L'Hib si diffonde da persona a persona attraverso il contatto diretto o tramite le goccioline emesse con gli starnuti e la tosse. Abitualmente, l'Hib dà una malattia simil-influenzale che si risolve nel giro di qualche giorno e di solito causa malattie localizzate all'apparato respiratorio (otiti, sinusiti o bronchiti). In alcuni casi, invece, l'infezione può evolvere in forme gravi dette forme invasive quali polmonite, meningite, epiglottide (grave infezione della laringe), artrite, pericardite (infezione della membrana che riveste il cuore) e osteomielite (infezione ossea).

### Perché vaccinarsi

La malattia da *Haemophilus Influenzae* può dar luogo a forme invasive con quadri clinici molto gravi e talora fatali. Grazie all'introduzione della vaccinazione che protegge dall'*Haemophilus Influenzae* di tipo b, i casi dovuti a questo ceppo sono notevolmente diminuiti in particolare nei bambini al di sotto dei 5 anni di età. Prima dell'introduzione della vaccinazione la letalità era del 3% nei Paesi sviluppati; tutto ciò nonostante la disponibilità di antibiotici, verso cui peraltro questi batteri tendono a sviluppare resistenza.

**NOTA BENE:** Con le vaccinazioni si ottengono due scopi: da un lato proteggiamo noi stessi o il nostro bambino da malattie molto gravi; dall'altro, con la vaccinazione di tanti bambini o persone adulte otteniamo anche la protezione della popolazione dalle epidemie, riducendo il rischio di malattia anche di quei pochi che, per scelta o necessità, non sono vaccinati (ciò vale per tutte le malattie prevenibili con i vaccini tranne il tetano, come già detto sopra). Tuttavia è importante comunque continuare a vaccinare perché le coperture non scendano al di sotto di quella soglia che consentirebbe la ricomparsa delle malattie stesse anche nei nostri paesi e proprio con coperture vaccinali elevate e generalizzate possiamo arrivare, per alcune patologie, alla eradicazione cioè la loro scomparsa dal pianeta così come è avvenuto già per il vaiolo e come si sta iniziando per la poliomielite.

La vaccinazione è dunque un diritto fondamentale di ogni bambino ed è stata individuata come una delle azioni necessarie per ottemperare alla Convenzione ONU sui diritti dell'infanzia (Durrheim 2010). Le vaccinazioni raccomandate per l'infanzia sono state inserite nei livelli essenziali di assistenza (LEA) del Servizio Sanitario Nazionale Italiano e di quello regionale e come tali sono garantite a tutti i bambini perché le malattie infettive non conoscono confini geografici

### Il vaccino

Il vaccino anti-Hib è un vaccino inattivato (ottenuto cioè con frammenti del batterio e coniugato, cioè legato ad una proteina per renderlo più efficace) che si somministra per via intramuscolare. Il vaccino esiste anche come preparazione singola, ma in genere si somministra, nel primo anno di vita, con un vaccino unico chiamato *esavalente*, (perché contiene 6 vaccini: Difterite-Tetano-Pertosse, Polio, Epatite B e, appunto Hib) in un'unica siringa (vaccino "combinato").

Il vaccino è somministrato in tre dosi e nell'attuale **calendario vaccinale** è offerto con il seguente schema:

- la prima dose al 3° mese di vita
- la seconda dose al 5° mese di vita
- la terza dose all'11°-15° mese di vita

Nel caso di bambini oltre i 5 anni e/o adulti che presentano particolari malattie (assenza o malattie della milza, difetti delle difese immunitarie come HIV/AIDS, neoplasie o trattamenti per neoplasie, trapianto di midollo osseo, anemia a cellule falciformi) è consigliata la vaccinazione con almeno una dose.

Il vaccino è molto efficace (95-100%).

### Situazioni che richiedono particolare attenzione

In presenza di particolari condizioni il personale sanitario valuterà l'opportunità di rimandare la vaccinazione o di eseguirla in un ambiente protetto come quello ospedaliero.

Pertanto è necessario informare sempre l'operatore sanitario nel caso di:

- reazione allergica a precedenti dosi del vaccino anti-*haemophilus* di tipo b o a componenti del vaccino (compreso il tossoide tetanico)
- età inferiore a 6 settimane
- malattie gravi o moderate in atto (con o senza febbre).

### Possibili reazioni indesiderate

Nella maggior parte dei casi le reazioni sono di lieve/moderata entità (arrossamento, gonfiore e tumefazione nella sede della puntura, febbre oltre 39°C).

Tali sintomi si verificano in genere entro 48 ore dalla vaccinazione e si protraggono di solito per non più di 48 ore.

Il rischio di reazioni gravi (come imponenti reazioni allergiche), è estremamente basso e nella maggior parte dei casi si verifica nei primi minuti dall'inoculazione del vaccino; pertanto dopo la vaccinazione si raccomanda di attendere 15-20 minuti prima di allontanarsi dalla struttura. L'ambulatorio vaccinale è comunque dotato di farmaci e di strumenti adeguati ed il personale sanitario è addestrato per il trattamento di questo tipo di reazioni.

# Streptococcus Pneumoniae

## • Patologie da Pneumococco

**La malattia.** Le malattie pneumococciche sono causate dalle infezioni originate dal batterio *Streptococcus pneumoniae* detto in genere pneumococco e di cui sono conosciuti oltre 90 sierotipi, alcuni dei quali caratterizzati da una particolare virulenza (patogenicità, antibiotico-resistenza, invasività, ecc.). Si manifestano sotto forma di varie condizioni tra le quali congiuntivite, otite media, sinusite, polmonite, meningite e setticemia. *S. pneumoniae* è la causa principale della polmonite acquisita in comunità (CAP: polmonite che colpisce individui che non sono stati ospedalizzati di recente). Il termine malattia pneumococcica invasiva (IPD) si usa in genere per le infezioni pneumococciche più severe e invasive, come batteriemia, sepsi e meningite, nelle quali il batterio può essere isolato da siti normalmente sterili quali il torrente ematico e il liquido cerebrospinale. Le infezioni pneumococciche possono insorgere a qualsiasi età ma sono più probabili nei bambini di età inferiore ai due anni e negli adulti di età superiore ai 65 anni. I pazienti potrebbero essere maggiormente suscettibili alle malattie pneumococciche se sono affetti da diabete, malattie cardiache o polmonari croniche, se sono fumatori, anziani o hanno altre condizioni

mediche croniche o uno stato immunitario compromesso. Le malattie pneumococciche si manifestano in tutti i 12 mesi dell'anno, con un picco nei mesi invernali e possono rappresentare anche una complicanza grave (superinfezione) dell'influenza. La prevalenza e la distribuzione dei sierotipi invasivi di *S. pneumoniae* sono diversi nelle varie popolazioni ed aree geografiche, così come il loro potenziale di colonizzazione, invasività e virulenza. Benché siano stati identificati oltre 90 diversi sierotipi di *S. pneumoniae*, sono circa 20 quelli responsabili di oltre il 70% dei casi di IPD.

Le malattie pneumococciche rimangono un problema di salute pubblica importante che causa un'elevata morbilità e mortalità in tutto il mondo con circa 1,6 milioni di decessi/anno. Le persone che presentano fattori predisponenti sono quelle a maggior rischio. In Europa, il tasso più elevato di incidenza di IPD si riscontra in persone di età  $\geq 65$  anni: 10,3/100.000. Il tasso di IPD negli adulti con malattie croniche raggiunge i 51,4 casi/100.000 e, negli adulti immunocompromessi, il tasso è compreso tra 300 e 503 casi/100.000. Le malattie invasive da pneumococco in Italia contano oltre 750 casi all'anno; i più colpiti sono i bambini sotto i 4 anni di età e gli adulti sopra i 65 anni, con oltre 500 ricoveri per sepsi e 400 per meningiti da pneumococco all'anno. Ogni anno, in totale, si osservano ufficialmente circa 2 decessi per sepsi e 30 per meningite. I dati del sistema di sorveglianza in Italia confermano che i valori più elevati di incidenza di malattie pneumococciche invasive si riscontrano nella fascia  $\geq 65$  anni e nella fascia pediatrica<sup>42</sup>.

Confrontando il 2008 con il 2012 si osserva una riduzione significativa dell'incidenza nella fascia 0-4 anni e un incremento significativo nella fascia di età  $\geq 65$  anni. Analizzando l'andamento dei ricoveri per sepsi/meningiti per anno e fascia di età si osserva un trend crescente nella fascia di età  $\geq 65$  anni mentre l'incidenza nella fascia di età pediatrica decresce a partire dal 2003. I crescenti livelli di resistenza di *S. pneumoniae* agli antibiotici osservati negli ultimi decenni hanno reso più complicata la gestione delle patologie: nel 15-30% dei casi, *S. pneumoniae* presenta una poliresistenza<sup>43</sup>.

#### • Vaccino anti-pneumococcico

La disponibilità del vaccino anti-pneumococcico coniugato (PCV), prima a 7 valenze (PCV7) e attualmente a 13 valenze (PCV13) rappresenta un notevole passo avanti nella lotta contro le malattie infettive pediatriche. La presenza nel vaccino di più recente sviluppo dei polisaccaridi coniugati di alcuni degli pneumococchi attualmente maggiormente implicati nelle patologie pediatriche (19A, 1, 3, 5, 6A, 7) permette di ottenere un'elevata efficacia verso l'85-90% circa delle forme invasive pneumococciche dell'infanzia. Il vaccino può essere co-somministrato con l'esavalente o con qualsiasi altro vaccino. Il vaccino viene somministrato con 3 dosi nel primo anno di vita (al terzo mese, al quinto mese e all'11°-13° mese). Se la vaccinazione inizia nel secondo semestre di vita, vanno eseguite ugualmente 3 dosi a distanza di sei-otto settimane l'una dall'altra. Se si inizia dopo il compimento del primo anno sono indicate due dosi; se si inizia dopo il compimento del secondo anno è sufficiente una dose. Per quanto riguarda i nati prematuri si ritiene che la schedula 3+1 (prime tre dosi a distanza di due mesi l'una dall'altra + una dose booster fra il dodicesimo e quindicesimo mese) sia preferibile alla schedula 2+1 (Circolare Ministeriale N.24720-P del 27/05/2010).

#### Indicazioni per condizioni patologiche di rischio

Nel caso si tratti di bambini in condizioni di rischio, sono raccomandate due dosi anche per vaccinazioni dopo il secondo anno di vita. A tal proposito, la vaccinazione anti-pneumococcica è consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti:

- cardiopatie croniche
- malattie polmonari croniche
- cirrosi epatica, epatopatie croniche evolutive
- alcolismo
- diabete mellito, in particolare se in difficile compenso
- fistole liquorali
- anemia falciforme e talassemia
- immunodeficienze congenite o acquisite
- asplenia anatomica o funzionale
- leucemie, linfomi, mieloma multiplo
- neoplasie diffuse
- trapianto d'organo o di midollo
- immunosoppressione iatrogena clinicamente significativa
- insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- HIV positivi
- portatori di impianto cocleare

L'utilizzo di una dose iniziale di vaccino pneumococcico coniugato 13-valente può essere seguito a distanza di almeno 2 mesi dalla somministrazione di vaccino polisaccaridico 23-valente, tranne per i pazienti di età pari o superiore ai 65 anni (immunocompetenti con: diabete, patologie cardiopolmonari, fumatori, alcolisti) dove l'intervallo di tempo raccomandato tra una dose di PCV13 e PPV23 è pari o superiore ad un anno (CDC September 4, 2015 / 64(34):944-947 - <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a4.htm>). Questo per garantire la maggiore protezione raggiungibile in termini di risposta immunologica e soprattutto di ampiezza della copertura sierotipica, potendo tutelare il paziente con la dose di vaccino PPV23, anche nei confronti delle malattie pneumococciche causate da sierotipi aggiuntivi non presenti nel vaccino coniugato. L'opportunità di somministrare una dose di PPV23 dopo l'iniziale dose di PCV13 andrà comunque valutata caso per caso sulla base di valutazioni epidemiologiche e del profilo di rischio del soggetto vaccinato.

**Indicazioni per età**

Il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23valente (PPV23) e il vaccino pneumococcico coniugato 13valente (PCV13) sono ben tollerati. Il vaccino polisaccaridico PPV23 è costituito da polisaccaridi capsulari purificati dei 23 sierotipi che più frequentemente causano IPD; esso induce una risposta immunitaria T-indipendente e la durata dell'immunità conferita è pari a circa 5 anni. È possibile una rivaccinazione a distanza di 5 anni dalla precedente somministrazione; non ci sono dati solidi su efficacia e sicurezza di ulteriori dosi. I dati di efficacia per PPV23 sono riportati in Tabella 11.

Tab. 11 - Dati di efficacia del vaccino polisaccaridico pneumococcico 23valente (PPV23)

Endpoint PPV23	Dettagli dello studio	Efficacia del vaccino (tutti i tipi di <i>S. Pneumoniae</i> )
Efficacia (RCT) contro IPD (Moberley S, 2013)	adulti - stima aggregata	74% (IC 95% [56-85])
Efficacia di campo ( <i>effectiveness</i> ) contro IPD (Fedson DS, 2014)	adulti anziani - stima aggregata di 5 studi osservazionali	68% (IC 95% [56-85])
Efficacia (RCT) contro CAP sostenuta da pneumococco (Maruyama T, 2010)	Studio controllato con placebo negli ospiti di una residenza sanitaria assistenziale giapponese	64% (IC 95% [32-81]) n PPV23=202; n placebo=204

I dati derivanti dagli studi clinici del PCV13 nei soggetti al di sopra dei 50 anni di età documentano che l'immunogenicità del vaccino coniugato non è inferiore, ma anzi, è risultata significativamente superiore a quella del PPV23 sulla maggior parte (8/12) dei sierotipi comuni ai due vaccini. Il PCV13, infatti, essendo coniugato, induce una risposta T-dipendente con produzione di IgG a maggiore affinità. Inoltre, il PCV13, mostrando anche nell'adulto un miglior priming, induce una memoria immunologica provata sia nei confronti di un richiamo con PCV13 che di una successiva vaccinazione con PPV23.

I dati dello studio CAPIITA condotto in Olanda e pubblicati nel 2015 hanno dimostrato un'elevata efficacia sul campo del vaccino PCV13 nei confronti delle malattie pneumococciche invasive (75%), ma anche nei confronti di un primo episodio di polmonite acquisita in comunità (45%) e di un primo episodio di polmonite non batteriologica (45%) sostenuta da sierotipi vaccinali. L'efficacia è stata mantenuta per i 4 anni di follow-up dello studio.

Per tali ragioni si raccomanda la somministrazione di PCV13 in una o più coorti di soggetti a rischio per età; gli studi clinici sull'adulto effettuati ad oggi dimostrano che:

- quando somministrato da solo o per primo in un'eventuale schedula sequenziale, in adulti >50 anni, PCV13 può dare i migliori vantaggi immunologici derivanti dal fatto di essere un vaccino coniugato
- la capacità di priming pone PCV13 come nuova opportunità per soggetti che siano stati vaccinati in precedenza con PPV23
- in particolare PCV13 può essere raccomandato per adulti ≥50 anni indipendentemente dalla loro storia vaccinale:
  - adulti naïve per il vaccino PPV23
  - adulti precedentemente vaccinati (>1anno) con PPV23
  - adulti di cui non è nota la storia vaccinale

Una dose di PPV23 dovrebbe eventualmente seguire e mai precedere quella di PCV13. Tale sequenzialità non dovrebbe essere inferiore a 8 settimane nei soggetti a rischio, negli studi registrativi dell'adulto i dati sono peraltro relativi ad un anno tra le dosi. Studi recenti tendono a mostrare che l'effetto memoria migliorerebbe sia per una successiva dose di PPV23 che di PCV13 se si allungano i tempi tra le dosi. Sulla base di questi dati si suggerisce di utilizzare le campagne di vaccinazione influenzale come prime occasioni di immunizzazione anche contro lo pneumococco. Peraltro, non essendo quella pneumococcica una vaccinazione da ripetersi annualmente si richiama l'attenzione sull'opportunità di utilizzare tutti i periodi dell'anno, al di là dell'occasione opportuna della vaccinazione influenzale, per una sua offerta.

# Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale

## Calendario Vaccinale

Il PNPV è ambizioso e mira a posizionare il nostro Paese tra i più avanzati al mondo, con livelli di protezione coerenti rispetto alla qualità generale del nostro Sistema Sanitario e rispetto a un'epidemiologia destinata a cambiare rapidamente in funzione di due variabili ancora poco apprezzate, come i cambiamenti climatici e i fenomeni migratori determinati dalla globalizzazione e dai conflitti in essere principalmente in area mediterranea, proiettandosi verso un futuro di controllo e eradicazione di patologie che tuttora causano danni incalcolabili a famiglie e individui, oltre che alla società in senso lato, dato che una popolazione sana è tra i principali fattori di crescita economica e sociale del Paese. Si ricorda, marginalmente, come il nostro Paese sia un modello virtuoso anche dal punto di vista veterinario e dell'integrazione, all'interno e con la competenza unificata del settore sanitario, tra procedure e metodologie di controllo della malattie trasmissibili umane e di animali, con le numerose zoonosi che sono presenti o che si stanno affacciando nel nostro Paese per gli stessi motivi descritti.

In base a tali presupposti, il PNPV si articola per età della vita, così da identificare e definire i gruppi di popolazione a cui viene rivolta un'offerta attiva e qualificata di protezione, per una durata e con tipologia di vaccini corrette e adeguate, con una ciclicità determinata dal perdurare dell'immunità indotta, dalla valutazione del rischio di esposizione al patogeno, dalla presenza di co-fattori quali la perdita di capacità di risposta immunitaria, che caratterizza le età anziane.

Il primo anno di vita è di fondamentale importanza per immunizzare contro alcune delle più importanti malattie prevenibili, somministrando i cicli di base che richiederanno poi (nella maggior parte dei casi) una dose di richiamo nel corso del secondo anno. Il ciclo di base per le vaccinazioni contro difterite, tetano e pertosse, poliomielite, così come per il vaccino contro *Haemophilus influenzae* di tipo B e l'anti-epatite B, consiste di due dosi al 3° e 5° mese di vita. L'immunizzazione nei confronti di questi 6 agenti infettivi

normalmente effettuata utilizzando il vaccino esavalente. La sola eccezione a questo schema è rappresentata dalla vaccinazione anti-epatite B per i neonati da madre HBsAg positiva. In tale situazione, la vaccinazione monovalente deve essere somministrata al più presto subito dopo la nascita, contemporaneamente all'iniezione in altra sede anatomica delle immunoglobuline specifiche anti-HBs. Seguiranno poi la seconda e terza dose di vaccino monovalente anti-epatite B al compimento di 1 mese e 2 mesi di vita, rispettivamente. Simultaneamente, ma in sede anatomica diversa (quadricipite femorale della coscia contro-laterale) è raccomandata la

somministrazione del vaccino pneumococcico coniugato, garantendo la più ampia protezione possibile nei confronti dei sierotipi circolanti. La somministrazione delle 3 dosi iniziali del vaccino anti-meningococco B (raccomandata per tutti i nuovi nati) deve essere effettuata nel primo anno di vita. Essendo l'incidenza massima delle malattie invasive causate da tale agente eziologico rilevata nei primi due anni di vita, è cruciale iniziare il più presto possibile il ciclo di somministrazioni. Dal momento che la somministrazione simultanea del vaccino meningococcico B con altri prodotti determina aumento della frequenza di febbre di grado moderato/elevato, è opportuno evitare la co-somministrazione con altri vaccini previsti in calendario. Nel caso la vaccinazione fosse iniziata dopo il 6° mese, è possibile utilizzare un ciclo a sole 3 dosi, con le prime due raccomandate, rispettivamente, al 7° e al 9° mese di vita. La vaccinazione contro i rotavirus, somministrata per via orale, è raccomandata universalmente a tutti i bambini a partire dalla 6° settimana di vita, consiste di 2 o 3 dosi (in funzione del vaccino utilizzato) ed è co-somministrabile con le altre vaccinazioni previste per l'età. Il ciclo vaccinale va in ogni caso completato non oltre gli 8 mesi di vita. A partire dai 6 mesi di vita, poi, è raccomandata la vaccinazione anti-influenzale per i bambini appartenenti a gruppi a rischio. Il secondo anno di vita è l'epoca del completamento con le dosi di richiamo delle immunizzazioni attraverso il vaccino esavalente (11°-13° mese di vita) e, simultaneamente, della dose di richiamo della vaccinazione pneumococcica coniugata, così come della quarta dose del vaccino contro il meningococco B. Altre fondamentali vaccinazioni sono raccomandate proprio nel secondo anno di vita: la vaccinazione contro morbillo-parotite-rosolia e contro la varicella (13°-15° mese), o somministrate mediante vaccino combinato quadrivalente MPRV, oppure tramite vaccino trivalente MPR e monovalente varicella in diversa sede anatomica. Anche la vaccinazione contro il meningococco C, implicato in casi di meningite fulminante che hanno colpito soprattutto la regione Toscana nell'ultimo biennio, è raccomandata tra 13° e 15° mese di vita. Permane la raccomandazione delle vaccinazioni anti-influenzale e anti-epatite A per bambini a rischio. L'epoca dell'entrata nella scuola elementare (5 – 6 anni) è il momento per il richiamo delle vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite, che può essere effettuata preferenzialmente con vaccini combinati. Simultaneamente, è raccomandata la somministrazione del vaccino quadrivalente MPRV, che consente la rivaccinazione in contemporanea a DTP-IPV con due sole iniezioni in sedi anatomiche diverse. La vaccinazione MPRV non è tecnicamente un richiamo ma piuttosto un completamento del ciclo vaccinale di base, che ha lo scopo di ottenere la risposta primaria in circa il 5% dei bambini che non avevano risposto alla prima immunizzazione tra 13° e 15° mese di vita. Come sempre, deve essere rammentata nei soggetti a rischio l'immunizzazione anti-influenzale, anti-pneumococcica (andrà valutata la possibilità di somministrare una prima dose con vaccino coniugato, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico) e anti-epatite A, queste ultime se non effettuate in precedenza.

L'adolescenza (11 – 18 anni) è un momento molto importante sia per la somministrazione di richiami di vaccinazioni già effettuate nell'infanzia, che per nuove vaccinazioni da effettuare elettivamente in questo periodo della vita. È raccomandata per tutti gli adolescenti l'immunizzazione contro difterite, tetano, pertosse e poliomielite utilizzando vaccini combinati con dosaggi antigenici previsti per l'adulto. È anche indispensabile completare eventuali cicli di vaccinazione per morbillo, parotite e rosolia, così come per la varicella. Il dodicesimo anno di vita è l'età preferibile per l'offerta attiva della vaccinazione anti-HPV a tutta la popolazione (femmine e maschi). In funzione dell'età e del vaccino utilizzato, la schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a 0 e 6 mesi (per soggetti fino a 13 o 14 anni), o tre dosi a 0, 1-2 e 6 mesi per i più grandi. È anche molto importante somministrare una dose di vaccino anti-meningococcico quadrivalente ACYW135, sia a chi non abbia mai effettuato, nell'infanzia la vaccinazione C o quadrivalente, sia a chi abbia già ricevuto una dose, in quanto la persistenza della protezione è legata a un elevato titolo anticorpale battericida, che tende a diminuire nel tempo. Come già sottolineato per le precedenti fasce di età, deve permanere attenzione particolare nei gruppi a rischio alla vaccinazione influenzale stagionale e contro pneumococco (andrà valutata la possibilità di somministrare una prima dose con vaccino coniugato, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico) ed epatite A, se non effettuate in precedenza.

Nel corso dell'età adulta (19 – 64 anni) è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione difterite-tetano-pertosse oltre alle altre vaccinazioni eventualmente non completate nelle età precedenti. Anche in questa fascia di età è importante ribadire la raccomandazione di immunizzare contro l'influenza ad ogni stagione autunnale i soggetti a rischio tra i 19 e i 64 anni. A partire dai 65 anni, la vaccinazione anti-influenzale è raccomandata a tutti, indipendentemente da particolari situazioni di rischio, con l'obiettivo finale nel tempo di estendere la raccomandazione della vaccinazione a tutti i soggetti al di sopra dei 50 anni. Deve essere rammentata la vaccinazione contro epatite A e pneumococco per le situazioni di rischio. Per quest'ultima immunizzazione, andrà valutata la possibilità di somministrare una prima dose con vaccino coniugato, seguita ad almeno 2 mesi di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico. Inoltre va attivamente offerta la vaccinazione contro Herpes zoster nei soggetti a rischio a partire dai 50 anni di età. Nel caso permangano situazioni epidemiologiche di rischio anche per l'età adulta, deve essere somministrata una dose di vaccino quadrivalente meningococcico ACYW135.

Il PNPV esamina e indica anche i cicli vaccinali per popolazioni specifiche come le donne in età fertile, gli ultra-sessantacinquenni, gli operatori sanitari e di laboratorio, esposti per motivi professionali, così come gli operatori scolastici, chi lavora a stretto contatto con animali o materiale derivato da animali (allevatori, addetti al trasporto di

animali vivi, macellatori e vaccinatori, veterinari pubblici e libero-professionisti), forze di polizia, vigili del fuoco, personale militare, personale di assistenza in centri di recupero per tossicodipendenti, personale di istituti che ospitano persone con disabilità fisiche e psichiche, addetti alla raccolta, trasporto e smaltimento dei rifiuti, tatuatori e body piercers, e viaggiatori internazionali, a cui sono rivolte raccomandazioni composite, in base alla destinazione di viaggio e alle indicazioni del Sistema di allerta del Ministero della Salute e del Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale. Il PNPV esamina ciascun vaccino e ne disaggrega le indicazioni specifiche per età per gruppo di popolazione e anche per fattori quali il rischio di reazioni collaterali di varia intensità o di incidenti, determinate con indicatori precisi, derivati dalla letteratura internazionale, così da offrire ampia documentazione e informazione alla popolazione. Analogamente vengono fornite le indicazioni più aggiornate in merito a chi e per quali motivi debba essere escluso da ciascun vaccino proposto, così da prevenire incidenti determinati da un'insufficiente conoscenza delle persone da sottoporre a vaccinazione e del loro stato immunitario e clinico.

### Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV						
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib								(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4) ^^	
MPRV								MPRV		MPRV					(6) ^	
MPR								oppure MPR +		oppure M +					(5) *****	
Varicella															(6)^	
Meningococco C								Men C§			Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV											HPV°: 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza														1 dose all'anno	(9) °°	
Herpes Zoster														1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A															(11)	