

I VANTAGGI DEI VACCINI COMBINATI

GIORGIO BARTOLOZZI

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

ADVANTAGES OF COMBINED VACCINES (M&B 7, 461-463, 1998)

Key words

Combined vaccines, Combined DTPa-HBV vaccine, Combined DTP-Hib vaccine

Summary

The introduction of combined vaccines can significantly improve immunization coverage and reduce costs. The Author reviews the state-of-the-art of combined vaccines. At present, given its insufficient immunogenicity, the combined DTP-Hib vaccine cannot be recommended. Immunogenicity of combined DTPa-polio vaccine and of DTPa-HBV vaccine are, on the contrary, quite satisfactory. The latter can be used with all the current immunization schedules and appears particularly advantageous.

Si parla di vaccini combinati (o polivalenti, secondo una vecchia denominazione) quando nella stessa fiala o nella stessa fiala-siringa siano contenuti antigeni e quindi vaccini diversi, preparati per difendere il vaccinando da infezioni e malattie diverse. La spinta per la preparazione di sempre nuovi vaccini combinati è fortissima da parte di quanti hanno a cuore i problemi dell'infanzia, perché è risultato evidente che l'accettazione dei vaccini da parte della popolazione diminuisce con l'aumentare del numero delle somministrazioni. La Commissione europea per il coordinamento della ricerca e sviluppo in campo vaccinale ha sottolineato che la preparazione di nuovi vaccini combinati è una condizione essenziale nel promuovere nuove campagne di vaccinazione.

Non si deve credere tuttavia che il problema dei vaccini combinati sia solo di oggi: nel passato una tale metodica è stata seguita abbastanza di frequente. Basta ricordare il vaccino contro difterite, tetano e pertosse (intero), quello contro tifo e paratifi e quello contro morbillo, parotite e rosolia: tutti vaccini che sono entrati nell'uso corrente qualche decina di anni fa e tutti dotati di un'efficacia complessiva, paragonabile a quella dimostrata dai singoli vaccini, iniettati separatamente. Il problema dei vaccini combinati si è ripresentato negli ultimi anni, parallelamente al notevole aumento nel numero dei vaccini a disposizione.

Fino a oggi si è ovviato alla pleora dei vaccini, raccogliendo le diverse somministrazioni in una singola seduta (vaccinazioni associate), ma anche questo ha un limite invalicabile: "non più di due

somministrazioni per via intramuscolare nella stessa seduta" (Tabella I).

Fortunatamente molti ricercatori e molte aziende produttrici di vaccini si sono resi conto dell'esigenza fondamentale di ridurre il numero delle somministrazioni, specialmente se esse debbono prevedere la via parenterale.

COMBINAZIONI DI VACCINI E DIFFICOLTÀ DI PREPARAZIONE

Il problema della combinazione di vaccini non può essere affrontato, come da alcuni è stato ritenuto, mescolando estemporaneamente nella stessa siringa fiale diverse: una tale pratica rende possibile infatti la comparsa di precipitati, perché le concentrazioni dei componenti variano da un vaccino all'altro, come gli adiuvanti, i conservanti e lo stesso pH. Le caratteristiche fisico-chimiche delle diverse preparazioni sono infatti troppo diverse per permettere una mescolanza al momento dell'uso: il rischio di ottenere una miscela dotata di un effetto immunizzante inferiore a quello ottenibile con la somministrazione dei sin-

VANTAGGI DEI VACCINI COMBINATI (O POLIVALENTI)

- Minor numero di visite preparatorie
- Minori disagi per il bambino e per la famiglia
- Maggiore accettabilità
- Maggiore copertura
- Minori costi di gestione (distribuzione e somministrazione)

Tabella I

goli vaccini, usati separatamente, è risultato tanto più reale quanto maggiore è stato il numero di vaccini, uniti nella stessa fiala. Le combinazioni fra vaccini debbono essere quindi oggetto di una seria programmazione e di un'approfondita ricerca: esse debbono essere affrontate secondo le usuali procedure, basate su studi sperimentali e applicate in un numero sufficientemente elevato di volontari, come viene eseguito per le usuali ricerche biomediche. È facile prevedere

che saranno necessari tempi lunghi e un impegno economico molto più elevato di quello richiesto dalla preparazione di un singolo vaccino: sarà infatti necessario sperimentare concentrazioni diverse dei vari componenti per poter assicurare l'effetto maggiore.

Le prime esperienze sono state condotte sulla combinazione del vaccino DTPa, sia intero che acellulare, con il vaccino coniugato contro l'Hib: immediata è stata la sorpresa nel riscontrare una riduzione del potere immunizzante del vaccino coniugato anti-Hib quando combinato nella stessa fiala con il vaccino DTPa: riduzione molto scarsa o quasi assente quando la combinazione veniva fatta col vaccino DTPa intero. Non è noto d'altra parte quanto la riduzione dell'immunogenicità dell'Hib, quando combinato con DTPa, possa avere importanza nella pratica clinica.

IL NUOVO VACCINO DTPa-Hep B

Al contrario di quanto avviene con la combinazione DTPa + Hib nella stessa fiala, le risposte immuni ad altri vaccini combinati (DTPa, vaccino contro il virus dell'epatite B e vaccino inattivato contro il poliovirus) sono sovrapponibili a quelle che si ottengono con l'uso dei diversi antigeni, usati separatamente. D'altra parte, come abbiamo visto, anche il vaccino DTPa intero non interferisce con la risposta immunologica quando combinato con il vaccino contro l'HBV.

Nella *Tabella II* sono riportate le combinazioni prospettate, di cui alcune già in commercio in altri Paesi o in Italia. L'entrata in commercio nel maggio scorso di un vaccino tetravalente, composto dai vaccini contro difterite, tetano e pertosse acellulare e dal vaccino contro l'epatite B, rappresenta senza dubbio

un punto importante di svolta nella storia delle vaccinazioni in Italia. Grazie a esso sarà possibile ridurre il numero delle iniezioni, la complessità delle manovre d'inoculazione e, di conseguenza, il carico di apprensioni per i genitori, di sofferenze per il bambino e di lavoro, sia assistenziale che amministrativo, per gli addetti alla Sanità pubblica e per i pediatri di famiglia. La combinazione è già in commercio sotto il nome *Infanrix Hep B*, della ditta SKB. Come risulta dalla *Tabella III*, nell'*Infanrix Hep B* non è contenuto l'etilmercurio tiosalicilato (thimerosal), presente, come conservante, in molti vaccini del commercio: questa sostanza, pur non avendo nessuna diretta conseguenza immunologica, induce di frequente uno stato di ipersensibilità ritardata, peraltro non pericoloso.

Il vaccino può essere usato sia nello schema di vaccinazione 3, 5 e 11 mesi, che in quello 2, 4, 6, 18-24 mesi (da ricordare in questo secondo caso di usare il vaccino DTPa o alla prima dose o alla terza dose, perché sono sufficienti 3 sole dosi di vaccino contro l'epatite B).

Sono già stati pubblicati numerosi lavori attestanti da un lato la mancanza di effetti collaterali gravi o di intensità superiore a quando i vaccini vengono usati separatamente, e dall'altro la completa immunogenicità, paragonabile a quella riscontrata con la somministrazione separata di DTPa e di Hep B.

Il vaccino va mantenuto a temperatura fra +2° e +8° C: attenzione a non congelare, come per tutti i vaccini contenenti come adiuvante l'idrato o il fosfato di alluminio. Il periodo di validità è di 3 anni ma, una volta aperto, va usato non più tardi di 8 ore dall'apertura.

Può essere usato contemporaneamente con qualsiasi altro vaccino, ma non va mai mescolato nella stessa siringa estemporaneamente con altri vaccini.

Per la presenza dell'anatossina difterica, in quantità uguale a quella che si usa per la vaccinazione primaria, il vaccino *Infanrix Hep B* non può essere usato sopra i 7 anni di età.

Bibliografia

1. Bartolozzi G: Troppi vaccini? *Medico e Bambino* 11, 459-69, 1992.
2. Bartolozzi G: Vaccini combinati per nuove vaccinazioni. *Vaccinazione* 2000 6, n.31, 1-3, 1994.
3. Bartolozzi G, Longo G: Thimerosal, "allergia" all'aspirina e vaccini. *Medico e Bambino* 15, 115-6, 1996.

TIPI DI COMBINAZIONE FRA VACCINI DIVERSI

dTPa	
DTPa + Hib	
DTPa + Hep B + Hib	
DTPa + Hep B + IPV	
DTPa + Hib + IPV	
DTPa + Hep B + Hib + IPV	
DTPa + Hep B (già in commercio in Italia)	
Hep B + Hib	
dTPa + IPV	
MPR + VZ	
DTPw + Hep B	
DTPw + Hib	
DTPw + Hep B + Hib	
<hr/>	
DTPa =	vaccino contro difterite, tetano e pertosse (acellulare)
DTPw =	vaccino contro difterite, tetano e pertosse (intero)
Hep A =	vaccino contro il virus dell'epatite A
Hep B =	vaccino contro il virus dell'epatite B
Hib =	vaccino contro l' <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
IPV =	vaccino inattivato contro polio, tipo Salk
dTPa =	vaccino contro tetano, pertosse (acellulare) e difterite, tipo adulto (non ancora in commercio)
MPR =	vaccino contro morbillo, parolite e rosolia
VZ =	vaccino contro il virus varicella-zoster

Tabella II

COMPOSIZIONE DEL NUOVO VACCINO DTPa-Hep B

Antigeni	Quantità
Anatossina difterica	30 UI
Anatossina tetanica	40 UI
Anatossina della pertosse	25 µg
Emoagglutinina filamentosa	25 µg
Pertactina	8 µg
HBsAg (tecnica DNA ricombinante)	10 µg
Iodossido e fosfato di alluminio	0,5 e 0,2 mg

In una fiala-siringa da 0,5 ml

Tabella III

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): FDA approval of a *Haemophilus influenzae* b conjugate vaccine combined by reconstruction with an acellular pertussis vaccine. *MMWR* 45, 993-5, 1996.

5. Dagan R, Igarbía K, Piglansky L, et al: Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 16, 113-21, 1997.

6. Díez-Delgado J, Dal-Ré R, Lorente M, et al: Hepatitis B component not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus and

whole-cell *Bordetella pertussis* components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. *Vaccine* 15, 1418-22, 1997.

7. Edwards ME, Decker MD: Combination vaccines consisting of acellular pertussis vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 16, S97-102, 1997.

8. Eskola J, Olander RM, Hovi T, et al: Randomized trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 348, 1688-92, 1996.

9. Giammanco G, Moiraghi A, Zotti C, et al: Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepati-

tis B vaccine administered according to two different primary vaccination schedules. *Vaccine* 16, 722-6, 1998.

10. Usonis V, Bakasenas V, Willems P, Clemens R: Feasibility study of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B (DTPa-HBV) vaccine, and comparison of clinical reactions and immune responses with diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTPa) and hepatitis B vaccines applied as mixed or injected into separate limbs. *Vaccine* 15, 1680-6, 1997.



Congresso Nazionale di Pediatria pratica

con il patrocinio dell'Associazione Culturale Pediatri della Regione Toscana

CONVEGNO PEDIATRICO DELL'ITALIA CENTRALE

Firenze, 30 - 31 ottobre 1998 - Hotel Sheraton, via Agnelli, 33

Venerdì 30 ottobre 1998

MATTINO: conduce *Maurizio De Martino*

- 9.00 **I pinguini parlano di**
Giorgio Bartolozzi, Monica Pierattelli
- 9.15 **Reflusso, gastrite ed Helicobacter**
Salvatore Cucchiara, Clinica Pediatrica - Napoli
- 10.15 **I lattini in formula, speciali e non**
Anna Pasquini, Pediatra di famiglia - Prato
- 11.30 **C'è davvero qualcosa di nuovo sulla scoliosi?**
Pietro Bartolozzi, Clinica Ortopedica - Verona
- POMERIGGIO: conduce *Giovanni Vitali Rosati*
- 15.00 SEMINARI DI STUDIO:
- **La terapia ortottica** - *Luciana Campa* (oculista) e *Licia Cirina* (ortottista) - Firenze
 - **Non parla... ma ci sentirà?** - *Enrico Solito*, Pediatra di famiglia - Prato
 - **Organizzazione di un ambulatorio pediatrico: due diverse esperienze** - *Stefano Del Torso*, Pediatra di famiglia - Padova, *GianVera Loiacono*, Pediatra di famiglia - Palermo
 - **La vaccinazione delle epatiti e altro**
Massimo Resti, Clinica Pediatrica - Firenze
- 17.00 **Relazione in aula sul lavoro svolto nei seminari di studio**
- 17.30 **In corso di una epidemia di...: cosa fare?**
Salvatore Barbuti, Istituto di Igiene - Bari

- 18.15 **Le mille facce del giocare: cosa sapere e cosa consigliare**
Franco Bolondi, Coordinatore pedagogico - Reggio Emilia

Sabato 31 ottobre 1998

MATTINO: conduce *Marco Materassi*

- 8.30 **Diagnosi prenatale delle uropatie malformative**
Ettore Cariatì, Azienda Careggi - Firenze
- 9.30 **Iter diagnostico delle uropatie malformative**
Giacomo Glazel Passerini, Clinica Urologica - Padova
- 11.00 **Significato dell'urodinamica**
Alfredo Danti, Azienda Meyer - Firenze
- 11.30 **Clinica delle artriti nel bambino**
Barbara Ansell, London Children Hospital - U.K.
- POMERIGGIO: conduce *Firmino Rubaltelli*
- 15.00 **I problemi del neonato dimesso precocemente**
Marcello Orzalesi, Ospedale Bambin Gesù - Roma
- 15.45 **Adolescenti da educare e curare**
Roberto Marinello, Pediatra di famiglia - Milano
- 16.30 **Uso di vitamina D e calcio nella pratica**
Giuseppe Saggese, Clinica Pediatrica - Pisa
- 17.15 **Dermocosmesi: preparati galenici e del commercio**
M.Luisa Battini, Clinica Dermatologica - Firenze
- 18.00 **Consegna atti e attestati**

Segreteria scientifica e organizzativa: Airone
prof. Giorgio Bartolozzi, dr. Paolo Becherucci, dr.ssa Monica Pierattelli

Per informazioni rivolgersi a: **Direzionale Volta**, viale A. Volta 127/A - 50136 Firenze - Tel. 055-5001487, Fax 055-5001491, E-mail: modus4@dinonet.it
Per prenotazioni alberghiere rivolgersi a: **Solemar Srl - Incoming Service**
via Cavour 80 - 50129 Firenze - Tel 055-2393621, Fax 055-2398736

Durante il convegno saranno consegnati gli atti con il testo delle relazioni. Sarà fornito un CD-rom con gli atti dei convegni 1996-97-98 ed altre curiosità. Vi saranno collegamenti on-line, una relazione telematica, med-line disponibile in sede e alcune sorprese.

La quota di iscrizione, comprendente partecipazione ai lavori, materiale congressuale, spuntini a metà giornata, due colazioni di lavoro, attestato di partecipazione, è di lire **250.000 + IVA 20%** (entro 15/9/98)