

Morbillo 2000

GIORGIO BARTOLOZZI

Direttore Scientifico, Azienda "Meyer", Firenze

L'eradicazione del morbillo è possibile. Negli Stati Uniti, come in Finlandia, i casi di morbillo autoctoni sono pressoché scomparsi. L'Italia non è tra i Paesi in cui la copertura vaccinale è migliore, ma sta migliorando. L'articolo analizza gli aspetti problematici e le scelte strategiche più opportune.

VERSO L'ERADICAZIONE

Il morbillo ha caratteristiche biologico-cliniche tali da presentare i presupposti per l'eradicazione. Ha infatti molti punti di contatto con il vaiolo, una malattia eradicata oltre venti anni fa (CDC, 1997):

- un unico sierotipo di virus;
- nessun virus latente trasmissibile;
- è un'affezione caratterizzata da un esantema specifico, accompagnato da prodromi e da sintomi e segni collaterali relativamente specifici;
- chi "fa" l'infezione, "fa" la malattia: non esistono cioè forme asintomatiche;
- l'uomo è l'unico essere vivente colpito dal virus del morbillo;
- non vi sono serbatoi animali;
- nessun vettore;
- lascia un'immunità che dura tutta la vita;
- epidemie a distanza di anni con intervalli liberi;
- esiste un vaccino efficace e sicuro.

Ne segue che è possibile prevedere a breve scadenza una sua eradicazione nel mondo, in modo tale da permettere poco dopo, come è avvenuto per il vaiolo, la sospensione della vaccinazione contro il morbillo.

Da un punto di vista epidemiologico bisogna ricordare alcuni punti che permettono di chiarire meglio il concetto di eradicazione.

□ Quando in un'area più o meno vasta, come una Regione o una Nazione, non si manifestano più casi autoctoni di mor-

billo, si deve parlare di "eliminazione" della malattia e non di eradicazione. Essa si riferisce quindi essenzialmente all'interruzione della trasmissione. In queste isole felici, sempre più frequenti e più estese nel mondo, i casi di morbillo sono solo quelli importati, intorno ai quali possono svilupparsi casi singoli (i casi secondari), in maniera molto limitata e riservata a quanti siano sfuggiti alla vaccinazione o a chi non abbia risposto alla prima dose di vaccino (intorno al 5% dei vaccinati). Ovviamente, quando siamo di fronte a una eliminazione, la vaccinazione va proseguita.

□ Il concetto di eradicazione è invece molto più ampio e ambizioso: esso configura l'eliminazione del morbillo, nello stesso momento e in ogni parte del mondo, proprio come è avvenuto con il vaiolo, in seguito alla somma degli sforzi di tutti i Paesi. Una volta raggiunta l'eradicazione, la vaccinazione può essere sospesa.

LA SITUAZIONE INTERNAZIONALE E NAZIONALE

Molti Paesi si trovano nella fortunata situazione di aver raggiunto una copertura intorno o addirittura superiore al 95%, per cui il virus, anche quando introdotto in queste popolazioni, non ha più la possibilità di diffondere da un soggetto all'altro, perché trova, nei 7-8 giorni durante i quali dall'ammalato diffonde nell'ambiente, tutte le strade chiuse, an-

zi sbarrate dalle difese umorali e cellulari degli esposti, indotte dal vaccino.

E non si deve credere che questa situazione sia solo appannaggio degli Stati occidentali, ricchi ed evoluti. Sotto la spinta dell'OMS il morbillo è scomparso, come malattia diffusiva, non solo in USA e in Finlandia, i Paesi di punta nella lotta contro il morbillo¹⁶, ma anche in molti altri Paesi europei, in molte parti dell'Africa, dove faceva stragi di bambini, con oltre il 30% di morti, nei Paesi del Sud-Est Asiatico, in tutti i Paesi del Mediterraneo orientale, nei Paesi dell'America del Sud e così via. Ogni settimana il CDC di Atlanta pubblica sull'*MMWR* le notizie riguardanti le mete raggiunte nei diversi Paesi, con coperture vicine al 100% della popolazione infantile.

Cito come esempio, per la sua rilevanza numerica, quanto è avvenuto in USA: nel 1997 si sono avuti 138 casi di morbillo su una popolazione di 240 milioni di persone, un'inezia in confronto a quanto avviene in Italia (CDC, 1998). I casi erano per la gran parte d'importazione, 9 provenienti dall'Italia, 9 dalla Germania e così via. Nel 1998 vi furono solo 100 casi di morbillo (CDC, 1999). Altrettanto significativo il caso della Finlandia, Paese che è stato il primo, una quindicina di anni fa, a iniziare la doppia vaccinazione contro il morbillo: prima dose a 15 mesi e seconda a 4-6 anni. In questo Paese, ormai da una decina di anni, non si verificano più casi di morbillo autoctono¹⁶.

E da noi, in Italia, come vanno le co-

se? Non bene, per non dire male.

L'ultima indagine, la famosa indagine ICONA, eseguita a cura dell'Istituto Superiore di Sanità a opera delle dottoresse Salmaso e Ciofi degli Atti e del dottor Tozzi, ha mostrato in pieno le nostre insufficienze. Ai primi mesi del 1998 il tasso di copertura complessivo nel nostro Paese era del 56,4% con differenze profonde fra una Regione e l'altra: accanto a Regioni (come l'Emilia-Romagna) che sono molto vicine al tasso del 90%, vi sono Regioni, come la Calabria, la Campania, l'Abruzzo, il Molise, la Basilicata e la Sicilia, e Province a statuto speciale, come quella di Bolzano, dove il tasso di copertura è inferiore al 50% (Gruppo di lavoro ICONA, 1998). Quanto è avvenuto in molte città d'Italia, durante l'epidemia di morbillo di due anni fa, è la diretta conseguenza della scarsa propensione verso la vaccinazione contro il morbillo delle autorità sanitarie locali, a fronte dell'impegno della maggior parte dei pediatri, che hanno profuso giornalmente le loro energie, nel consigliare la vaccinazione e spesso nell'eseguirla direttamente. I casi nella sola Palermo furono nel 1997 alcune migliaia; d'altra parte i casi di morbillo notificati in tutta l'Italia sono stati 32.596 nel 1996 e 41.254 nel 1997 (Bollettino epidemiologico 1996 e 1997, Ministero della Sanità) (Figura 1).

I bassi tassi di copertura del nostro Paese sono la diretta conseguenza dello scarso impegno verso questa vaccinazione da parte della Sanità pubblica, soprattutto a livello centrale. Da campagne vaccinali mal condotte, di una decina di anni fa, nelle quali veniva impiegato il solo vaccino contro il morbillo, in un momento in cui era già presente il vaccino morbillo, parotite e rosolia (MPR), senza coinvolgere minimamen-

te i pediatri di famiglia e senza prevedere una seconda dose, a uno scarso interesse generale a conferire difese contro il morbillo, mentre l'attenzione veniva convogliata verso altre vaccinazioni (come quella contro l'Hib per esempio), senza fare una scala di priorità, come giustamente è invece riportato nel nuovo Piano Nazionale Vaccini, nel quale alla lotta contro il morbillo e la pertosse viene dato il rilievo prioritario (Piano Nazionale Vaccini 1999-2000, *Gazzetta Ufficiale* 1999).

È da queste insufficienze che derivano le decine di migliaia di casi di morbillo e i morti, che, per l'impegno dell'assistenza, si riducono a poche unità.

Se non ci impegneremo maggiormente nella lotta contro il morbillo, l'Italia verrà indicata alle altre nazioni del mondo, non più come il Paese del tifo, ma anche come il Paese del morbillo.

LE "FALLANZE" DELLA PRIMA DOSE A 13-15 MESI

Ormai è risultato chiaro che dopo la prima dose, anche eseguita dopo il compimento del primo anno di vita, esiste un 5% dei vaccinati che non risponde alla vaccinazione.

Bisogna vederci chiaro sulle ragioni di questa mancata risposta, perché la necessità della seconda dose e l'età più opportuna alla quale somministrarla, dipenderanno in gran parte dalle risposte che daremo a questa domanda.

Le ragioni della mancata risposta sono riconducibili essenzialmente a due condizioni.

□ La persistenza nel lattante di anticorpi di origine materna, è ormai sicuro, si prolunga al di là del primo semestre di vita. Oggi sappiamo, per esempio, che

le alte dosi di Ig per via endovenosa, come si usa fare nella malattia di Kawasaki, fanno sì che una minima quantità di anticorpi si prolunghi fino all'11° mese di vita (*Am Acad Pediatr*, 1997). Analogamente, quando le Ig, trasferite passivamente dalla madre al feto, nell'ultimo periodo della gravidanza, siano in quantità elevata, come avviene quando la madre abbia sofferto della malattia naturale, è necessario attendere il compimento del 12° mese di vita per somministrare la prima dose, anche perché in questo caso si tratta di Ig con gruppi Gm e Inv, con maggior probabilità di essere consonanti con quelli del figlio e quindi con minori possibilità di essere allontanate dal circolo ematico.

□ Il lattante, maggiormente nel primo semestre di vita, ma in parte anche nel secondo, indipendentemente dalla presenza di anticorpi specifici di origine materna, ha una scarsa risposta al vaccino⁸. Questa capacità di risposta aumenta col passare dei mesi, ma anche dopo il compimento dell'anno rimane ancora relativamente bassa, come è dimostrato dal fatto che all'età di 15 mesi circa il 5% dei vaccinati non risponde, mentre nel 3°-4° anno le capacità di risposta aumentano progressivamente, fin a raggiungere e superare il 99%.

UNA O DUE DOSI E A QUALE ETÀ?

Sulla base di quanto detto in precedenza, la scelta fra una o due dosi non può essere che due dosi, come è dimostrato dalle diverse esperienze, raccolte in tutto il mondo.

Forse potrebbe essere sufficiente una sola dose, se si potesse aspettare che il bambino abbia un'età di 3-4 anni; ma, così facendo, lasceremmo scoperti i primi anni di vita. Questa difficoltà di scelta si ripropone per molte vaccinazioni: tutti sappiamo che quanto maggiore è il tempo fra la prima e la seconda dose di vaccino difterite-tetano, tanto maggiore è la risposta anticorpale. Ma se aspettassimo troppo a praticare la seconda dose, lasceremmo indifesi la maggioranza dei lattanti. Da qui la necessità di un compromesso: riduciamo l'intervallo fra la prima e la seconda dose a 6-8 settimane, anche se i livelli anticorpali ottenibili, pur non essendo i più elevati, sono tuttavia quelli sufficienti per prevenire la malattia.

Quindi due dosi, di cui la prima fra il compimento del primo anno e i 15 mesi di vita.

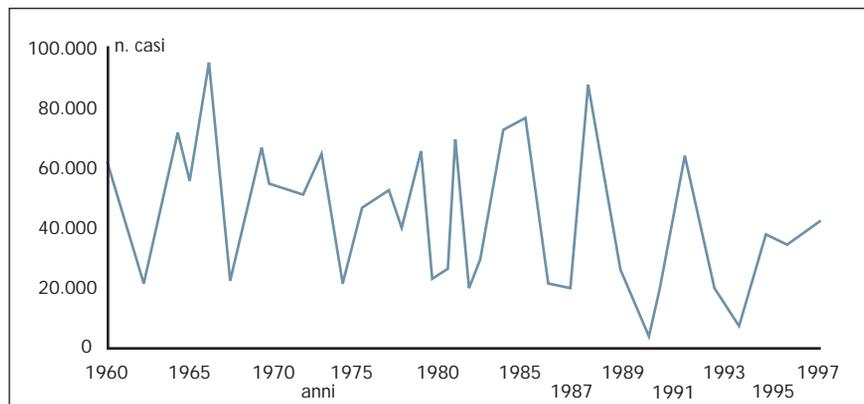


Figura 1. Casi notificati di morbillo in Italia dal 1960 al 1997 (ISTAT).

E la seconda a che età: a 4-6 anni come viene ora suggerito o a 11-12 anni come si diceva nel passato?

Se impostiamo il ragionamento sul fatto che le epidemie di morbillo, insorte nell'adolescenza (relativamente frequenti nei Paesi che hanno iniziato a vaccinare per primi), non dipendono dall'aver perduto con gli anni le difese conferite dalla prima vaccinazione, ma riguardano i soggetti che non avevano risposto alla prima dose o per una temporanea, transitoria, fisiologica incapacità o per manovre non corrette, compiute durante la prima vaccinazione (come l'esposizione alla luce del vaccino, il contatto del vaccino con il disinfettante o altro), la scelta fra le due date proposte è abbastanza facile.

Perché aspettare gli 11-12 anni quando è molto probabile che alcuni di questi bambini siano suscettibili anche in precedenza?

Caduta la paura che il vaccino contro la rosolia (da non dimenticare, che qui si parla di MPR e non di vaccino monocomponente contro il morbillo), quando usato troppo precocemente, possa non prolungare la sua efficacia fino all'età feconda, perché aspettare gli 11-12 anni? Il vaccino RA 27/3 contro la rosolia è talmente immunogeno da non lasciare più spazio ad alcun timore: esso non ha alcuna necessità di reinfezioni esogene per risolvere il tasso anticorpale, come era necessario con i vecchi vaccini (Cendehill per esempio).

Quindi la seconda dose va praticata preferibilmente a 4-6 anni di età.

IL CATCH UP

Oltre a quanto detto prima, dalle esperienze internazionali è risultato che è molto importante che venga messo in atto un sistema di "ripescaggio", che è conosciuto sotto il nome di catch up, da eseguire in due occasioni, a 4-6 anni e a 11-12 anni. Il catch up consiste nell'andare a raggiungere, con la maggior accuratezza possibile, tutti i bambini che siano sfuggiti alla vaccinazione con la prima dose per sottoporli alla vaccinazione.

Con questo sistema, applicato in due occasioni, sono stati ottenuti i migliori successi in ogni parte del mondo. Anche in Italia, in molte Regioni, fra le quali per primo il Piemonte per il diretto interessamento della professoressa Moiraghi, è stato proposto e inserito nel Piano regionale di vaccinazione il catch up.

Quindi due dosi di MPR, la prima a 13-15 mesi e la seconda a 4-6 anni, con catch up a 4-6 anni e a 11-12 anni.

I FIGLI DI MADRI VACCINATE CONTRO IL MORBILLO SONO PIÙ PRECOCEMENTE SUSCETTIBILI

Questo fenomeno è stato rilevato di recente in numerose parti del mondo (Argentina, USA): influirà senza dubbio sulle nostre future decisioni nei confronti dell'età del bambino alla prima vaccinazione.

Nelle Nazioni in cui la vaccinazione contro il morbillo è iniziata oltre 20 anni fa, sono state messe in evidenza due situazioni.

□ Il livello anticorpale al parto delle donne, vaccinate nell'infanzia, è risultato inferiore a quello delle donne che avevano contratto la malattia naturale^{7,9,14}. Le donne nate prima del 1963 avevano livelli superiori a quelle che erano nate dopo tale data, a dimostrazione non solo che la vaccinazione aveva indotto livelli anticorpali inferiori, ma anche che la ridotta circolazione virale, in seguito alla vaccinazione, aveva ridotto le probabilità d'incontro con il virus del morbillo¹⁵.

□ Il ridotto tasso anticorpale dopo vaccinazione ha avuto come conseguenza un ridotto passaggio di anticorpi dalla madre al feto nell'ultima parte della gravidanza e quindi un minor livello di anticorpi specifici nel lattante e di conseguenza una minor durata delle difese umorali. In letteratura è stato osservato che fra i lattanti, non vaccinati, esposti al morbillo, si ammalarono più spesso quelli le cui madri erano nate dopo il 1963 in confronto a quelli le cui madri erano nate prima del 1963¹⁵.

Questi rilievi sono di grande importanza pratica, perché hanno un'immediata ricaduta sulla scelta dell'età per la prima vaccinazione MPR. Per ora le decisioni da prendere non sono imminenti, ma fra qualche anno, nei Paesi da decenni ad alta copertura vaccinale, dovrà essere considerata la possibilità di anticipare la prima vaccinazione a una data da stabilire, nel corso del secondo semestre e non dopo l'anno di età.

La necessità di trasferire nella pratica queste conoscenze è attenuata dal fatto che, con coperture superiori al 95%, la circolazione del virus del morbillo è praticamente assente, per cui si riduce la possibilità di mettere in eviden-

za una suscettibilità precoce.

Il fenomeno andrà preso invece in considerazione in occasione di viaggi di questi lattanti in Paesi dove, per le basse coperture vaccinali, si presuppone che la circolazione del virus del morbillo sia ancora alta.

I CEPPI PRESENTI NEI VACCINI CONTRO IL MORBILLO

Tutti i ceppi attualmente in commercio derivano da un primo ceppo attenuato, isolato da Edmonston. Fra i diversi ceppi, si ricordano i tre principali (*Figura 2 e Tabella 1*):

- ceppo Schwarz: si tratta di un ceppo, largamente usato in Europa;
- ceppo Moraten: si tratta di un ceppo, largamente usato in USA e di recente introdotto anche in Europa, Italia compresa;
- ceppo Edmonston-Zagreb, di diffusione circoscritta.

I primi due ceppi sono da considerare come molto simili, sia per quanto riguarda l'immunogenicità che la reattogenicità e l'efficacia sul campo. Ambedue sono coltivati su fibroblasti di embrione di pollo. Questa caratteristica, nel passato, ha causato notevoli perplessità, quando questi vaccini andavano prescritti a soggetti con allergia manifesta alle proteine del pollo. Per questa ragione vennero studiati altri ceppi, che potessero essere coltivati su terreni diversi dall'embrione di pollo. Si giunse così alla preparazione del ceppo Edmonston-Zagreb (EZ), che viene coltivato su cellule diploidi umane e che quindi non avrebbe comportato alcun rischio per il vaccinato.

Ma già nel 1995 venne con sicurezza accertato che l'uso di vaccini, contenenti i ceppi Schwarz e Moraten, non presenta alcun rischio per i soggetti allergici o addirittura per quelli che avevano presentato i segni dell'anafilassi¹². Su 54 bambini con anafilassi alle proteine del pollo, molti dei quali positivi alle prove cutanee, nessuno presentò fenomeni allergici di alcun genere, quando fu sottoposto alla vaccinazione con vaccini contenenti ceppi coltivati su embrione di pollo.

Fu così che i citati vantaggi del ceppo EZ caddero improvvisamente.

Comparvero nel frattempo alcune pubblicazioni che dimostrarono che l'immunogenicità dopo l'uso del vaccino EZ risulta inferiore, sia pur di poco, in confronto a quella conferita dagli altri

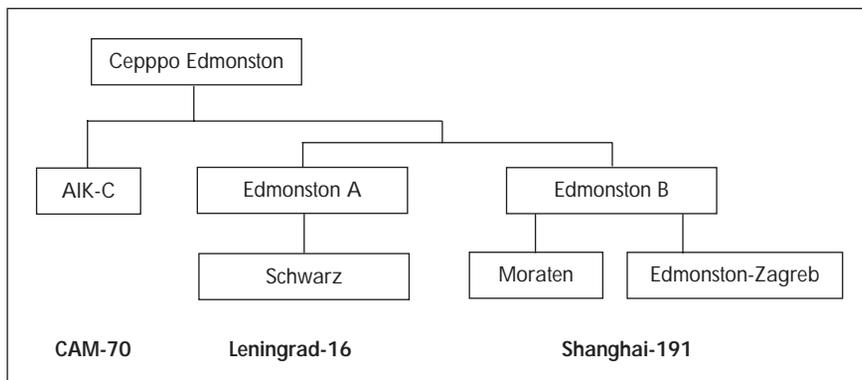


Figura 2. Storia dell'attenuazione di ceppi di virus del morbillo, usati nella preparazione del vaccino attenuato.

VACCINI MPR			
	Morbillo	Parotite	Rosolia
MMR II	Moraten (1000 TCID50)	Jeryl Lynn (5000 TCID50)	RA 27/3 (1000 TCID50)
Morupar	Schwarz (1000 TCID50)	Urabe Am/9 (5000 TCID50)	RA 27/3 (1000 TCID50)
Priorix	Schwarz (1000 TCID50)	RIT 4385* (5000 TCID50)	RA 27/3 (1000 TCID50)
Triviraten	Edm. Zagreb (1000 TCID50)	Rubini (5000 TCID50)	RA 27/3 (1000 TCID50)

* Il nuovo ceppo RIT 4385 della SKB è derivato dal ceppo originale Jeryl Lynn

Tabella I. Vaccini contro morbillo, parotite e rosolia in commercio in Italia.

due ceppi^{2,10,13}. Tuttavia la reattogenicità risultò sovrapponibile e anche l'efficienza sul campo, criterio fondamentale per giudicare un vaccino, risultò perfettamente uguale.

Tuttavia, in un momento in cui ci si preoccupa dell'altezza e quindi della durata dei livelli anticorpali nelle madri, può essere utile tener conto del relativamente basso livello, soprattutto in considerazione della durata dell'effetto della vaccinazione nel lattante, figlio di madre vaccinata contro il morbillo.

Dopo il vaiolo, la poliomielite e il morbillo sono molto vicini all'eradicazione; il nostro Paese, sia come Sanità pubblica che come Pediatria, deve contribuire al raggiungimento di questo obiettivo, nel più breve tempo possibile.

È necessario lavorare tutti assieme per abbandonare la scomoda posizione di fanalino di coda nella vaccinazione contro il morbillo.

Di recente cinque Regioni italiane hanno promosso una campagna di vac-

cinazione contro il morbillo, ma cinque Regioni non sono che un quarto della realtà italiana. L'augurio è che tutte le altre si affianchino alle prime per esercitare lo sforzo decisivo, che ci permetterà, fra qualche anno, d'inserire il morbillo, accanto al vaiolo, fra le affezioni del passato, per abbandonare per sempre la vaccinazione contro questa malattia.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics. Morbillo, Red Book, 3° ed. italiana. Milano: CIS, 1997, pag. 356-69.
2. Bennett JV, Cutts FT, Katz SL. Edmonston-Zagreb measles vaccine: a good vaccine with an image problem. Pediatrics 1999;04:1123.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Measles eradication: recommendation from Meeting cosponsored by the World

Health Organization, the Pan American Health Organization, and CDC. MMWR 1997; 46:No RR-11.

4. Centers for Disease Control and Prevention, Measles, United States, 1997. MMWR 1998;47:273-6.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology of measles, United States 1998. MMWR 1999;48:749-53.

6. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano - Piano Nazionale Vaccini 1999-2000. Gazzetta Ufficiale n. 176 del 29 luglio 1999, serie generale.

7. De Serres G, Joly JR, Fauvel M, et al. Passive immunity against measles during the first 8 months of life of infant born to vaccinated mothers or to mothers who sustained measles. Vaccine 1997;15:620-3.

8. Gans HA, Arvin AM, Galinus J. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. JAMA 1998;280:527-32.

9. German B, Sirota L, Barzilai A, et al. Placental transfer of maternal measles antibodies to pre-term and full-term infants. American Pediatric Society for Pediatric Research, 1-5 maggio 1998, New Orleans (839 abstract).

10. Grilli G, Cimini D, Vacca F, et al. Effetti collaterali e sierconversione dopo la vaccinazione contro il morbillo, effettuata con ceppi vaccinali Edmonston-Zagreb e Schwarz. Notiz Ist Sup Sanità 1994;7:1-8.

11. Gruppo di lavoro ICONA - ICONA: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile. Rapporti ISTISAN, ISS 98/33.

12. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. N Engl J Med 1995;332:1262-6.

13. Markowitz L, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL. Immunization of six-months-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb vaccine at age 6 months. N Engl J Med 1990;322:580-7.

14. Nates SV, Cumino A, Isa MB, et al. Measles antibody in pregnant argentinian women relative to vaccine-induced immunity and natural infection. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:937-9.

15. Papania M, Baughman AL, Lee S, et al. Increased susceptibility to measles in infants in the United States. Pediatrics 1999;104:59.

16. Peltola H, Heinonen OP, Vasile 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.

17. Zotti C, Cortese MG, Dall'Acqua M, et al. Vaccinazione antimorbillo: reattogenicità e immunogenicità di vaccini di ceppo Schwarz e di ceppo Edmonston-Zagreb. Soc Ital Med Prevent San Pubbl, 36° Congresso nazionale, Sassari 28 settembre-1 ottobre 1994.