

IL VACCINO CONTRO L'Hib, I PRIONI E LA "MUCCA PAZZA"

GIORGIO BARTOLOZZI

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Quando, qualche mese fa, il vaccino coniugato contro l'*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) della ditta Chiron (Vaxem-Hib) venne ritirato spontaneamente dal commercio dalla stessa Casa produttrice e quando, più di recente, il Ministero della Sanità ha emanato un decreto per la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio anche di un altro vaccino contro l'Hib (Hib-titer della Cyanamid Praxis Lederle), un sentimento di sconforto ha colpito tutti i genitori che volontariamente avevano sottoposto i propri figli alla vaccinazione contro l'Hib, insieme ai pediatri e ai medici della Sanità pubblica, che avevano provveduto direttamente alla vaccinazione, usando uno o l'altro prodotto. La situazione di disagio continua ancor oggi, tanto è vero che in ogni occasione i pediatri domandano ancora notizie sul vaccino contro l'Hib e, cosa più importante, vogliono sapere quale sia il rischio reale dei bambini, che in precedenza erano stati vaccinati con l'uno o con l'altro dei vaccini. La difficoltà nella quale si sono trovati genitori e pediatri nei confronti dell'Hib ha avuto purtroppo una ricaduta anche sulle altre vaccinazioni, per cui in molte parti d'Italia è stato riscontrato un rallentamento del flusso vaccinale, in un momento in cui poliomielite (Albania) e difterite (Russia) avrebbero richiesto un'intensificazione delle campagne di vaccinazione.

La discussione può essere suddivisa in 5 parti:

1. Come si è giunti alla decisione da parte del Ministero della Sanità e delle ditte produttrici di ritirare i vaccini anti-Hib, Biocine-Chiron e Praxis Lederle?
2. Qual è l'agente che causa la malattia "mucca pazza"?
3. Questo agente è trasferibile dalla mucca all'uomo?
4. Quale è il rischio effettivo per un bambino che sia stato sottoposto a 1, 2, 3 o 4 dosi con uno di questi vaccini?
5. Cosa fare nei bambini in cui la vaccinazione anti-Hib sia stata iniziata e con quale vaccino anti-Hib continuare la vaccinazione?

1. Come si è giunti alla decisione, da parte del Ministero della Sanità e delle ditte produttrici, di ritirare i vaccini anti-Hib, Chiron (Vaxem-Hib) e Praxis Lederle (Hib-titer)?

Nella seduta del 2 settembre 1996, la Commissione Unica del Farmaco (CUF), richiamandosi ai suggerimenti della Comunità europea, ha proposto che le ditte produttrici di specialità medicinali cambino i terreni di coltura per germi (Hib, meningococco), abbandonando i terreni preparati con cervello di bovini. Sulla base anche di una nota dell'Istituto Superiore di Sanità (datata 3-1-1997), nella quale viene espresso un parere favorevole alla modifica dei terreni di coltura, utilizzati per la preparazione dei vaccini, e infine in seguito alla lettura del verbale della riunione del 20-1-1997 della CUF, con la quale viene deliberato, cautelativamente, il provvedimento di sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questi

vaccini, il Ministero della Sanità in data 28-1-1997 ha emanato un Decreto, a firma del dottor G. Della Gatta, dirigente del Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, con il quale, in attesa della variazione del terreno di coltura, si procede alla sospensione immediata dell'autorizzazione all'immissione in commercio di due dei vaccini coniugati contro l'Hib (Vaxem-Hib della Chiron e Hib-titer della Cyanamid-Praxis Lederle) e di un vaccino contro il meningococco (Mempovax della ditta Chiron).

Per la preparazione di questi vaccini, infatti, veniva usato un brodo di coltura, chiamato BHI (Brain Heart Infusion). Nella Circolare, inviata in proposito dal Ministero della Sanità alle Regioni, in data 31 gennaio 1997, si fa presente che questa decisione non danneggia la copertura vaccinale, perché esiste in commercio in Italia un terzo vaccino coniugato contro l'Hib (ACT-Hib della Pasteur-Mérieux), per la cui preparazione non viene fatto ricorso a terreni preparati con tessuto nervoso di bovini. Viene ricordato che la "decisione presa è coerente con la necessità di evitare alla popolazione anche il più remoto rischio di encefalopatia spongiforme bovina (BSE)".

L'allarme per l'uso del cervello di bovini nella preparazione di prodotti farmaceutici deriva direttamente dalla comparsa di un'epidemia di encefalopatia spongiforme bovina (BSE), verificatasi negli ultimi 10 anni, nel Regno Unito, durante la quale sono risultate colpite 165.000 mucche da latte, in ben 34.000 mandrie. L'epidemia ha raggiunto il suo massimo negli anni 1991-1994 ed è oggi in netto declino. Meno di 50 casi di BSE si sono verificati in mucche esportate dal Regno Unito in altri Paesi, come Canada, Danimarca, Germania, Irlanda, Italia e Portogallo, su un totale di 50.000 mucche esportate. Fra le mucche, nate in Francia, Irlanda, Portogallo e soprattutto Svizzera, sono risultati pochi i casi dovuti al consumo di polveri alimentari, ricavate dalla carne-ossa infette di carcasse di mucche di origine inglese. Ma dal dicembre 1996 in Svizzera si sono verificati 234 casi di BSE, il numero più elevato al di fuori del Regno Unito. Se si pensa che le polveri carne-ossa esportate dal Regno Unito fino al 1990 superavano le 71 chilotonnellate, è giusto ritenere che il numero di animali colpiti sia da considerare, almeno per ora, relativamente modesto.

Oltre ai vaccini, ottenuti usando terreni ricavati da tessuto nervoso, sono da considerarsi a rischio anche i catgut, preparati con intestino di bovini, il siero di feto di vitello, i materiali di origine bovina usati in veterinaria per trapianti o iniezioni, e infine la gelatina, così largamente usata dalle industrie farmaceutiche e alimentari.

Fra i tessuti di mucche con BSE quelli con il maggior grado d'infettività sono risultati il cervello, il midollo spinale e la retina (e quindi l'occhio); con un grado medio d'infettività è risultato l'ileo distale. Nessuna infettività hanno dimostrato invece i seguenti tessuti o secrezioni: nervo sciatico, colon, timo, midollo

osseo, fegato, polmoni, pancreas, sangue, muscolo cardiaco, reni, ghiandola mammaria, latte, siero, muscolo scheletrico (la comune carne), testicoli e molti altri tessuti. Perché si parla solo di mucche e mai di bovini maschi? Perché questi ultimi vengono sacrificati nei primi anni di vita, prima che si manifesti la malattia, che richiede in media 3-4 anni.

2. Qual è l'agente che causa la malattia "mucca pazza"?

L'infettività è legata alla presenza nel cervello delle mucche con BSE di un agente (cui è stato dato il nome di prione), trasmissibile sia per iniezione parenterale che per bocca, dopo il contatto con tessuti contenenti alte concentrazioni dell'agente e somministrati per lunghi periodi. Purtroppo i prioni non sono distrutti dall'ebollizione né sono inattivati dal calore a 121°C per 15 minuti. Sono necessari 134-138° C per 18 minuti per riuscire a neutralizzarli. L'agente resiste all'alcool, ai disinfettanti forti, ma anche alla formaldeide e alla glutaraldeide. L'agente resiste quindi facilmente a qualsiasi normale manovra di sterilizzazione. I prioni sono costituiti da particelle di natura proteica, apparentemente prive di acido nucleico, responsabili della BSE. Agenti analoghi sono conosciuti in medicina da molti anni; essi infatti sono stati trovati nel passato in altre malattie degli animali (la "scrapie" delle pecore) e dell'uomo (kuru e malattia di Creutzfeldt-Jakob). I pediatri conoscono bene questa possibilità perché, fino a una ventina di anni fa, l'ormone della crescita (GH), col quale viene trattata una malattia dell'ipofisi che si accompagna a bassa statura, era ricavato dall'ipofisi di soggetti, venuti a morte per le più diverse cause. Agli inizi degli anni '70 ci si rese conto che a volte, insieme al GH estrattivo, venivano somministrati ai bambini con deficit staturale anche i prioni, che a distanza di molti anni determinavano la grave malattia di Creutzfeldt-Jakob: nel mondo ne sono stati descritti una trentina di casi su milioni di soggetti trattati. Quando quasi contemporaneamente fu possibile disporre del GH, ottenuto con sistema DNA ricombinante, e non più estrattivo, il problema è stato risolto per sempre, ma la paura fu grande e il ricordo è ancora presente.

3. Questo agente è trasferibile dalla mucca all'uomo?

Anche se non esistono prove documentate del passaggio dell'agente infettivo dalla mucca ammalata all'uomo, la comparsa di alcuni casi di una nuova variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (nv CJD) fra gli allevatori inglesi, alcuni dei quali in giovane età, ha sollevato un qualche ragionevole dubbio. Il mondo scientifico, ma anche il mondo politico, sono percorsi da opinioni e sospetti, senza che sia stato raggiunto ancora un accordo unanime. In attesa di un chiarimento definitivo in proposito, è giusto prendere alcune misure preventive: la prima, che a dir la verità poteva essere presa anche molti anni fa, è stata quella d'impedire il commercio di alimenti per animali (non solo per i bovini, ma per tutti gli animali), ricavati dalla carcasse e dalle frattaglie di bovini e di altri animali. Analogamente viene proibito il catgut per suture, preparato dall'intestino di bovini, e viene sconsigliato l'uso del siero di vitello e di altri prodotti di origine bovina, usati per la preparazione e la stabilizzazione di terreni per la crescita di batteri e di virus, per la preparazione di vaccini; analogamente viene sconsigliato anche l'uso della gelatina da parte delle industrie farmaceutiche e alimentari.

4. Qual è il rischio effettivo per un bambino che sia stato sottoposto a 1, 2, 3 o 4 dosi con uno dei vaccini contro l'Hib, ritirati dal commercio?

Nonostante tutto questo, è possibile affermare con sicurezza che non esiste alcun pericolo per i lattanti che siano stati sottoposti, anche ripetutamente, all'inoculazione di questi vaccini. I due vaccini sono entrati in commercio in Italia nel 1996, ma già dal 1991, all'epoca delle prime segnalazioni di BSE, ci si era preoccupati di usare, per la preparazione del terreno di coltura, materiale di origine bovina, proveniente da Paesi (Stati Uniti e Australia) nei quali non si sono mai verificati casi di BSE.

L'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Farmaceutici per l'uomo, nella riunione dei 22 gennaio 1997 ha concluso che "essa ha fiducia nella innocuità di questi vaccini ed è sicura che il processo di preparazione, secondo le linee guida da essa stessa emanate, è tale da prevenire il rischio di trasmissione dell'encefalopatia spongiforme animale". Ribadisce che il materiale bovino proviene da allevamenti USA e australiani, indenni dalla BSE.

Sulla base di tutto questo è possibile affermare che la decisione presa di sospendere l'uso di vaccini preparati con BHI è espressione di una cautela lodevole, ma portata un po' al limite. L'Italia è in effetti l'unico paese al mondo dove non esiste alcun vero rischio per un lattante che sia stato sottoposto a una o più dosi di vaccino contro l'Hib e che la decisione presa di sospendere l'uso dei vaccini preparati con BHI è espressione di una cautela lodevole, ma portata un po' al limite.

L'Italia è infatti l'unico paese al mondo che ha preso questa decisione; gli stessi vaccini sono usati in tutto il mondo e la Food and Drug Administration li ha mantenuti in commercio.

5. Cosa fare nei bambini in cui la vaccinazione anti-Hib sia stata praticata e con quale vaccino anti-Hib continuare la vaccinazione?

Poiché, come abbiamo visto, la decisione del Ministero della Sanità è stata presa solo sulla base di un ipotetico rischio, senza che in nessuna parte del mondo si sia verificato alcun incidente con i vaccini, ritirati dal commercio, risulta evidente che nessun provvedimento debba essere preso a favore di chi abbia già ricevuto il vaccino. Se lo si desidera, la vaccinazione può essere completata passando al vaccino ACT Hib della ditta Pasteur-Mérieux, per la cui preparazione usa come brodo di coltura un estratto di tessuto muscolare bovino che, come abbiamo visto, è indenne, anche se impiega un vettore diverso nella coniugazione del polisaccaride dell'Hib.

Verranno reintrodotti tra poco anche i vaccini Biocine e Lederle, questa volta ottenuti con un terreno sintetico di coltura (probabilmente il prossimo settembre) e, passato l'attuale momento di disagio "vaccinatorio", si potranno riprendere in pieno le vaccinazioni obbligatorie e quelle raccomandate. Possiamo bere latte con tranquillità e mangiare con sicurezza la parte muscolare dei bovini.

Bibliografia

1. Collee JG, Bradley R: BSE: a decade on Part I. *Lancet* 349, 636-41, 1997.
2. Collee JG, Bradley R: BSE: a decade on Part II. *Lancet* 349, 715-21, 1997.
3. KcKenzie K: Italians ban Hib vaccine in BSE scare. *BMJ* 314, 397, 1997.
4. Will RG, Knight RSG, Zeidler M: Reporting of suspect new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 349, 847, 1997.