

I nuovi vaccini: pro e contro, oggi

IRENE BERTI¹, TIZIANA GUERRERA², DINO FARAGUNA³

¹Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Clinica Pediatrica, Policlinico Universitario di Udine

³Dipartimento Materno-Infantile, Ass 2, Monfalcone - Gorizia

Questo non è un articolo di "schieramento". Non si propone di sostenere una tesi, di sottolineare gli elementi a favore dell'introduzione di un nuovo vaccino, o di amplificarne i rischi. Vuole essere una raccolta dei fattori "pro" e "contro", spesso estratti dai medesimi articoli originali, per contribuire alla cultura sui nuovi vaccini, per ordinare i numerosi lavori che si susseguono e che migliorano le nostre conoscenze sui loro effetti. Con la convinzione che l'intervento vaccinale è uno dei pilastri della salute, secondo soltanto all'acqua pulita. Ma con la convinzione anche che ogni nuovo intervento vaccinale deve soddisfare i criteri generali per un intervento di salute pubblica, in termini di priorità, efficacia e pertinenza alla situazione epidemiologica locale.

Negli ultimi 10-15 anni sono stati creati i nuovi vaccini coniugati capaci di indurre una risposta immunitaria molto efficace nei confronti di batteri capsulati, anche in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Questa novità ha riproposto l'opportunità di introdurre su larga scala nuove vaccinazioni, come misura di salute pubblica e sulla scia di quanto già avvenuto per l'*Haemophilus influenzae* tipo B. Il dibattito attuale verte sull'inserimento nel calendario vaccinale dell'immunizzazione per pneumococco e meningococco, responsabili di malattie che, seppur non frequenti in Italia, possono essere gravissime o letali.

Non solo, la disponibilità di vaccini sicuri e validi anche per patologie più comuni ma solitamente meno gravi richiama la nostra attenzione sul possibile utilizzo di altri strumenti di prevenzione, ad esempio il vaccino contro il virus varicella-zoster.

Abbiamo scelto di discutere di vaccinazioni per le quali non c'è accordo unanime, e sulle quali nuovi studi agguingono continuamente elementi per una valutazione più completa.

La presentazione dell'analisi della

PNEUMOCOCCAL, MENINGOCOCCAL AND VARICELLA VACCINATION: ADVANTAGES AND DISADVANTAGES TODAY

(Medico e Bambino 2006;25:19-30)

Key words

Pneumococcal, meningococcal and varicella vaccine; Wide immunization

Summary

This paper gives updated information on heptavalent anti pneumococcal conjugate vaccine, anti meningococcal C conjugate vaccine and anti varicella vaccination, with the purpose of providing a critical picture on advantages and disadvantages of extensive programs for these new vaccinations. The data analyzed regard both the efficacy of each product and the influence of wide immunization strategies.

letteratura sarà schematicamente suddivisa in "pro" e "contro". Ogni capitolo è organizzato in un'introduzione generale, seguita dalla esposizione degli elementi favorevoli alla introduzione della vaccinazione di massa (i "PRO"), distinti in capitoli successivi – epidemiologia, conseguenze della vaccinazione sulla patologia, herd immunity, costi/benefici ecc. – che ritroveremo poi discussi nuovamente nella sezione che analizza gli elementi contrari alla introduzione dello stesso vaccino (i "CONTRO"); ogni capitolo è concluso da una proposta di comportamento degli Autori.

Ognuno di noi potrà poi pesare i dati esposti nelle due prospettive essenziali che riguardano l'introduzione di un nuovo vaccino, ovvero l'intervento di salute pubblica e la misura di protezione individuale.

PNEUMOCOCCO

Epidemiologia delle infezioni invasive da pneumococco (PID) in Italia e nel mondo

La distribuzione nel mondo delle PID non è uniforme, con una prevalenza nettamente superiore nei Paesi in

Aggiornamento

via di sviluppo (PVS) rispetto a quelli industrializzati. Per il periodo 1997-2000, il CDC riporta per gli USA 7.000.000 di casi/anno di otite media acuta (OMA) (che non è una un'infezione invasiva), 500.000 polmoniti, 50.000 batteriemie, 3000 meningiti e un'incidenza di meningite pneumococcica di 10 casi /100.000 abitanti/anno¹. I dati di incidenza sono molto più elevati nei bambini statunitensi a rischio (HIV positivi, asplenia funzionale, anemia falciforme ecc.) fino a 6500 casi di PID/100.000/anno, rispetto a quelli sani (183/100.000/anno)². Per confronto nei PVS l'incidenza stimata delle PID è 240/100.000/anno nei bambini <5 anni e 554/100.000/anno < 2 anni³.

In Europa l'incidenza di patologia invasiva è circa 5-10 volte inferiore rispetto a quella negli USA. Studi recenti dimostrano in Europa un'incidenza di PID compresa tra 20 e 60 casi /100.000 bambini all'anno, rispetto ai 135/100.000 bambini < 3 anni in USA in epoca prevaccinale^{2,4,6}.

In Italia sia i dati relativi alla reale situazione epidemiologica delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* (*Spn*), sia i dati concernenti l'effettiva circolazione dei diversi sierotipi sono carenti e imprecisi. I numeri a disposizione sulla patologia invasiva in Italia sono quelli rilevabili dal sistema di sorveglianza passiva delle meningiti batteriche, realizzato dall'Istituto Superiore della Sanità (ISS) (Figura 1). Da questi dati si desume come negli ultimi anni lo *Spn* sia risultato responsabile di una percentuale sempre più alta di meningite batterica anche rispetto agli altri agenti batterici.

Peraltro l'unico studio italiano pubblicato recentemente e condotto in Piemonte e Puglia⁷ stima un'incidenza di PID in bambini < 2 anni di 11,3/100.000 e 5,9/100.000 rispettivamente nelle due regioni.

Tuttavia gli stessi Autori affermano come questa diversità possa essere attribuita al diverso ricorso all'emocultura nei due contesti.

Altri studi italiani presentati a congressi, ma non ancora pubblicati⁸, condotti in Triveneto e Sardegna, individuerebbero un'incidenza di malattia invasiva attorno ai 60 casi ogni 100.000

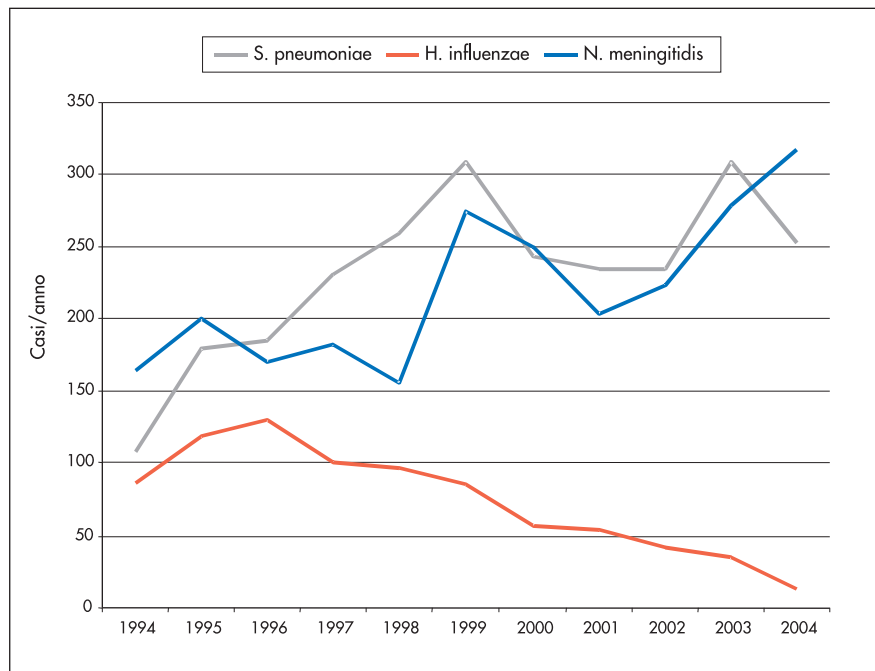


Figura 1. Etiologia delle meningiti batteriche in Italia (dati aggiornati all'8 giugno 2005 dall'ISS).

RUOLO DELLO STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE NELLE PATOLOGIE IN ETÀ PEDIATRICA

| Patologia | Incidenza % di infezione da <i>Spn</i> |
|-----------------------------|--|
| Batteriemia occulta/Sepsi | 70 |
| Meningite batterica | 50 |
| Otite media acuta | 20-40 |
| Rinosinusite acuta/subacuta | 40 |
| Polmonite batterica: | |
| lattante/età prescolare | 33 |
| età scolare | 20 |
| Peritonite | 20 |
| Osteomielite | <10 |
| Artrite settica | <10 |
| Cellulite | <10 |
| Pericardite | <10 |
| Endocardite | <10 |

Da: Peter G e Klein JO. Pneumococcal vaccine. *Pediatr Rev* 1996;17:335-341, modificato

Tabella I

bambini/anno in linea quindi con le stime europee, e un'incidenza di meningite pneumococcica compresa tra 1,2 e 2,3 casi/100.000/anno nei bambini con meno di 4 anni⁹.

Infine, una nota per quanto riguarda la patologia minore: in Italia lo *Spn* è responsabile del 29% delle polmoniti nei bambini di 2-5 anni¹⁰ e del 15-20% delle OMA¹¹.

PRO**Epidemiologia**

Anche considerando i pochi dati italiani a disposizione, il peso della patologia pneumococcica sta diventando non indifferente. In particolare, forti sembrano le analogie con la situazione epidemiologica pre-vaccinale dell'*Haemophilus influenzae*¹², patologia per cui ormai la vaccinazione è da anni raccomandata.

Efficacia del vaccino

Abbiamo a disposizione un vaccino coniugato immunogeno e sicuro, efficace sui sette sierotipi (dei circa 90 totali) più frequentemente responsabili della patologia invasiva pneumococcica in età pediatrica.

I polisaccaridi capsulari dello *Spn* sono antigeni T-indipendenti, che non sono in grado di evocare un'adeguata risposta specifica di classe IgG, né memoria immunologica nel bambino di età inferiore a 2 anni. La tecnica di coniugazione degli antigeni di membrana con un carrier proteico ha permesso di formulare vaccini pneumococcici in grado di evocare una risposta T-dipendente, efficaci anche in età infantile. Il vaccino eptavalente attualmente in uso in USA e raccomandato dalla AAP comprende antigeni di membrana dei 7 sierotipi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) responsabili fino all'88% delle patologie invasive in USA e al 73% in Europa. Sono tuttavia in studio altri due vaccini, il 9-valente (+ 1 e 5) e l'11-valente (+ 1, 5, 3, 7F), in grado di estendere la copertura delle patologie invasive da pneumococco in Europa a percentuali superiori all'80%¹³. La tollerabilità e la sicurezza sono dimostrate da diversi studi clinici effettuati in USA, Francia, Germania, Regno Unito. La maggior parte delle reazioni locali e sistemiche sono state lievi e paragonabili alle reazioni riscontrate con altri vaccini. Gli eventi avversi più comuni sono stati reazioni nella sede dell'iniezione (10%), febbre (< 1%), irritabilità, sonnolenza, sonno agitato, calo dell'appetito, vomito, diarrea, orticaria. Il vaccino si è dimostrato efficace nel ridurre sia le patologie invasive (meningiti, polmoniti batteriemiche, sepsi, batteriemie) che quelle così dette minori (otiti e polmoniti).

Dallo studio di Black¹⁴, condotto su 37.868 bambini, emerge una riduzione dell'89% di PID nei bambini vaccinati. A

favore di questo dato c'è anche l'osservazione epidemiologica della CDC (*active bacterial core surveillance report*) condotta dopo l'introduzione nel calendario vaccinale statunitense del vaccino antipneumococcico, che riporta una riduzione dell'incidenza di PID, in bambini di età inferiore all'anno (da 227 a 69 casi su 100.000/anno).

Uno studio molto recente mostra una riduzione della patologia da pneumococco negli adulti in seguito alla vaccinazione dei bambini con vaccino coniugato eptavalente, fenomeno assente invece nel gruppo vaccinato con il vaccino polisaccaridico¹⁵.

Vaccinazione e riduzione della patologia non invasiva da Spn

Lo *Spn* gioca un ruolo di rilievo nelle patologie infettive più comunemente presenti in età pediatrica (*Tabella I*). Nei Paesi industrializzati lo *Spn* è la principale causa di meningiti e batteriemie nei bambini di età compresa tra 6 e 15 mesi¹. In Europa lo *Spn* viene isolato nel 70% delle batteriemie acute. Lo stesso studio di Black¹⁴, non pianificato per verificare l'eziologia delle malattie non batteriemiche, ha dimostrato che i bambini vaccinati andavano incontro a un numero totale di OMA del 7% inferiore rispetto ai controlli. L'effetto positivo appariva tanto più ampio quanto maggiore era la storia di precedenti ricorrenze (protezione fino al 22,8% per più di 5 episodi in 6 mesi). Lo studio finlandese di Eskola¹⁶ conferma i dati precedenti, dimostrando una riduzione delle otiti totali del 6%, delle otiti da *Spn* del 30% considerando tutti i sierotipi e del 57% considerando i sierotipi presenti nel vaccino. Infine, sempre lo stesso studio di Black ha dimostrato una riduzione fino al 20,5% delle polmoniti con Rx positivo e del 5% di tutte le polmoniti¹⁴. Dati simili sono stati ottenuti anche in Italia¹⁷.

I ceppi resistenti

Un altro elemento che potrebbe giustificare l'introduzione su larga scala della vaccinazione anti-pneumococco potrebbe essere un emergente problema di resistenze antibiotiche che, nel tempo, renda difficilmente curabili le manifestazioni cliniche e quindi contri-

buisca ad aumentare morbosità e letalità. Dati di sorveglianza europea e italiana¹⁸⁻²⁰ dimostrano per l'Italia una resistenza dello *Spn* alle penicilline dell'8-10% e ai macrolidi del 40% circa, valori pressoché stabili negli ultimi 4 anni. In Europa, tuttavia, si sta assistendo a un graduale aumento della resistenza batterica. I ceppi coinvolti sembrano proprio quelli responsabili di patologia invasiva. Dallo studio di Whitney²¹ i casi di patologia invasiva da ceppi non sensibili alla penicillina si riducevano del 35% nei bambini vaccinati, dimostrando così l'efficacia del vaccino anche nel ridurre la patologia invasiva causata da ceppi antibiotico-resistenti.

Il progetto Hercules di Marchisio e collaboratori stima per l'Italia, con il vaccino 7V, una copertura dei ceppi resistenti del 76% di tutti i sierotipi e dell'82% dei sierotipi invasivi²².

Anche se per il momento l'Italia non deve affrontare l'emergenza della resistenza dei ceppi invasivi agli antibiotici, è possibile che nei prossimi anni il fenomeno si realizzi.

Herd immunity

Con questo termine si intende un'efficacia protettiva del vaccino superiore a quella stimata in base alla copertura vaccinale raggiunta.

Questo effetto è legato alla diminuzione della circolazione del batterio e della possibilità di infezione anche nei soggetti non vaccinati, in virtù della copertura "offerta" da chi effettivamente si è vaccinato. Come dire che la collettività beneficia dell'immunizzazione, anche se la copertura della popolazione è parziale.

L'effetto benefico della vaccinazione si esplicherebbe anche nei non vaccinati per riduzione della colonizzazione naso-faringea da *Spn* (riduzione dei portatori dal 18-29% al 6%)^{23,24}.

A questo si aggiunge la riduzione della circolazione dei sierotipi (quelli vaccinali) che sono anche quelli meno antibiotico-sensibili (*Figura 2*). Questo "effetto di massa" è una motivazione all'uso del vaccino soprattutto nei bambini in comunità.

L'eliminazione dei portatori tra i bambini vaccinati, in una prospettiva di

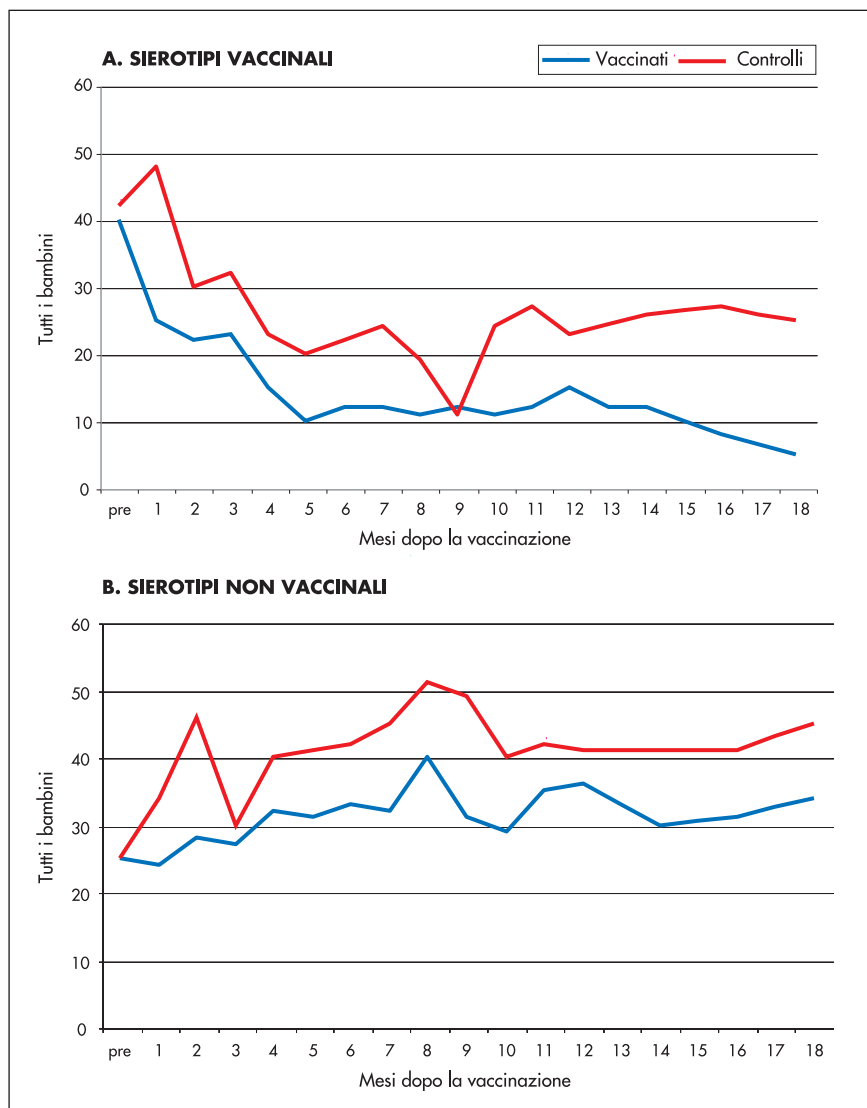


Figura 2. Herd immunity. Effetto del vaccino pneumococcico 9 valente nel carriage orofaringeo in bambini (<3 anni) che frequentano lo stesso asilo. (A) carriage dei sierotipi vaccinali 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. (B) carriage di altri sierotipi (escluso il 6A). Note la progressiva diminuzione del carriage dei sierotipi vaccinali con contemporaneo aumento dei sierotipi non vaccinali, anche nei bambini non vaccinati (da: Dagan R, Fraser D. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:S79-87, modificato).

globalizzazione forse lontana, potrebbe controllare anche l'espansione dei ceppi antibiotico-resistenti e la riduzione dell'incidenza dell'infezione pneumococcica nelle persone HIV positive del terzo mondo²⁵.

Analisi costi/benefici

Dal punto di vista economico, in USA una valutazione costi/benefici è stata possibile grazie a un'attenta sorveglianza della diffusione della patologia pneumococcica, e si è dimostrata

favorevole. Studi di questo genere sono ancora in corso in Italia, ma quest'anno è uscito un primo dato che dimostrerebbe un significativo vantaggio economico della vaccinazione su larga scala anche nel nostro Paese²⁶.

CONTRO

La domanda che sta alla base dei ragionamenti del "contro" è questa: "è sufficiente che un vaccino sia efficace

per proporre l'uso come misura di salute pubblica?"

Epidemiologia

È vero che nel mondo ogni anno ci sono 1,2 milioni di morti a causa della patologia invasiva da pneumococco, ma è vero anche che 1 milione di queste morti avviene nei PVS, dove sicuramente l'introduzione del vaccino coniugato anti-pneumococco sarebbe auspicabile, ma dove a causa dell'elevato costo del preparato stesso e delle difficoltà nell'organizzazione di campagne vaccinali ottimali, il vaccino oggi non è proponibile.

Non possiamo basare l'introduzione di una vaccinazione su dati epidemiologici che non ci appartengono, proponendola in aree come l'Italia dove invece l'incidenza della malattia è nettamente inferiore e la distribuzione dei ceppi antibiotico-resistenti è diversa.

Vaccinazione e non riduzione della patologia non invasiva da Spn

Gli stessi lavori considerati come prova della presunta efficacia nei confronti delle OMA e anche delle otiti medie acute ricorrenti (OMAR) possono essere interpretati anche in senso contrario.

Ad esempio, prendiamo lo studio finlandese di Eskola¹⁶ che confronta 831 lattanti, randomizzati a ricevere 4 dosi di vaccino coniugato eptavalente anti-pneumococco all'età di 2, 4, 6 e 12 mesi, con altrettanti lattanti che hanno invece ricevuto un placebo, con le stesse modalità temporali. Ebbene, il risparmio di OMA attribuibile alla vaccinazione si è dimostrato molto modesto, pari al 6% degli episodi di otiti totali (che diventano il 34% se si considerano ovviamente solo i casi di accertata OMA da pneumococco, e il 57% se tra questi si isolano solo quelli sostenuti da ceppi presenti nel vaccino). Fatto non trascurabile che emerge da questo lavoro, successivamente confermato in altre occasioni, è l'aumento del 33% delle OMA causate da sierotipi non compresi nel vaccino, elemento che sottolinea una possibile selezione di ceppi normalmente non patogeni o meno patogeni in seguito alla diminuita circolazione dei sierotipi contenuti nel vaccino eptavalente.

Una lettura critica dei principali lavori sull'argomento evidenzia come la

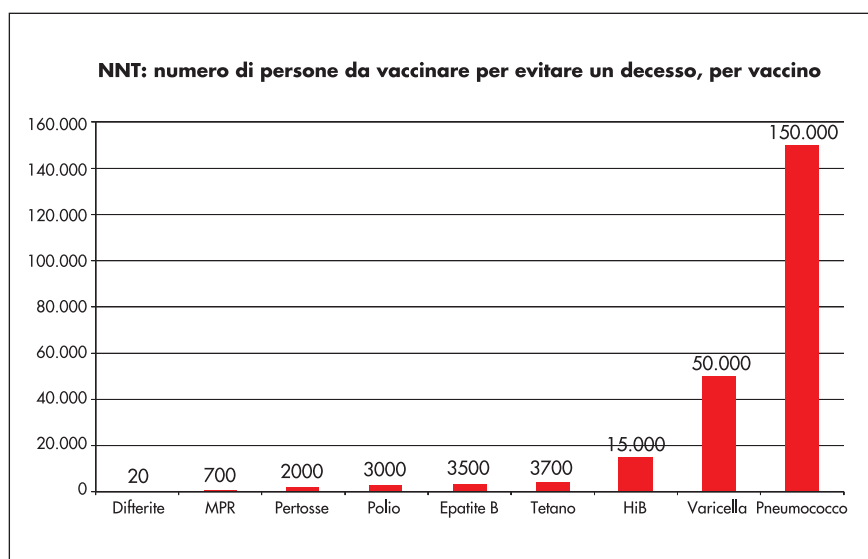


Figura 3. NNT per il vaccino eptavalente anti-pneumococco comparato ad altri vaccini di uso corrente (da: Gallo G. Atti del Corso di perfezionamento sui vaccini, Firenze 2002, modificato).

protezione sia effettivamente molto modesta e soprattutto che non ci sia un effetto misurabile sulle OMAR.

Il secondo studio – storico se non altro per la sua enorme portata – è lo studio californiano di Black¹⁴. La popolazione analizzata comprende 37.868 bambini divisi in due gruppi, di cui uno ha ricevuto le solite 4 dosi di vaccino anti-pneumococco, e l'altro (gruppo controllo) il vaccino coniugato anti-meningococco C. Anche in questo caso l'outcome era il numero di OMA nelle due popolazioni, e anche questo lavoro sottolineava una riduzione modesta pari al 7% come episodi di otiti in assoluto e al 9,3% delle otiti acute ricorrenti, e apriva la strada all'ipotesi di applicazione del vaccino come profilassi delle OMAR nei bambini soggetti a tale patologia.

A questo proposito un recente articolo²⁷ dimostra come la protezione dalle OMAR sia praticamente inesistente.

In questo caso sono stati selezionati proprio bambini di età compresa tra 1 e 7 anni che avessero presentato almeno 2 episodi di OMA nell'anno precedente. Di questi 383 bambini, una metà è stata vaccinata con 2 dosi di vaccino coniugato cui seguiva anche un "richiamo" di vaccino anti-pneumococco polisaccaridico, e l'altra metà ha ricevuto invece il vaccino dell'epatite B, fungendo da gruppo di controllo. Di fatto non c'è stata alcuna differenza nei due gruppi per quanto riguarda successivi episodi di OMA.

Infine, un'osservazione: la proposta di raccomandarne l'uso ai bambini inseriti in comunità (nidi e asili) sembra dettata più dall'obiettivo di limitare la patologia minore (otiti e polmoniti) tipica dell'età, piuttosto che concentrare realmente l'attenzione sull'effetto più utile, cioè la patologia invasiva che ha massima incidenza e gravità sotto l'anno di età.

Aumentata circolazione dei sierotipi non contenuti nel vaccino

Alcuni lavori recentissimi indicano la possibilità che, in conseguenza di una campagna di vaccinazione con vaccino eptavalente, si crei un effetto rebound, con aumento di circolazione di sierotipi non contenuti nel vaccino e conseguente rischio di selezione di ceppi patogeni antibiotico-resistenti, in precedenza poco circolanti²⁸. In particolare è stato dimostrato²⁹ che l'utilizzo del vaccino eptavalente ha come conseguenza una modificazione della prevalenza dei sierotipi responsabili delle PID e della loro antibiotico-resistenza, elementi questi di cruciale rilevanza, volendo avviare un programma di vaccinazione esteso.

Questi dati indicano la possibilità che in tempi medio-lunghi il vaccino attuale diventi completamente inefficace, perché l'eziologia delle PID sarà

sostenuta da ceppi non contenuti nel vaccino.

I ceppi resistenti

Ci sono alcuni Paesi europei in cui questo aspetto è particolarmente sentito, ma di nuovo l'Italia non è fra questi. Infatti da noi la grande maggioranza dei ceppi di *Spn* è in effetti resistente ai macrolidi, come negli altri stati europei, ma è largamente sensibile a penicilline e derivati, in particolare all'amoxicillina e alle cefalosporine iniettive²².

In America, come emerge da diversi lavori recenti, la situazione è abbastanza diversa, perché la percentuale di ceppi resistenti alle penicilline si aggira sul 25% mentre quelli resistenti ai macrolidi sono circa il 10-15%³⁰.

Analisi costi/benefici

Il suo costo è elevato, se confrontato alla spesa media per i vaccini raccomandati. L'analisi del costo/efficacia di Marchetti e Colombo²⁶ è molto dettagliata, ma origina da una valutazione di incidenza tratta dalle diagnosi di dimissione e corretta con una valutazione standard, per cui 1/3 delle meningiti non classificate vengono assegnate allo pneumococco.

Anche la valutazione del costo collaterale legato alla cura della malattia (genitori a casa a badare ai figli, riduzione di produttività indotta ecc.) è affrontata con criteri che non sono universalmente accettati nell'ambito disciplinare dell'economia pubblica.

Inoltre, non è indifferente considerare, quando si intende avviare una vaccinazione di massa, il cosiddetto NNT (*Number Needed to Treat*), ovvero il numero di persone da vaccinare per prevenire un unico decesso causato dalla patologia considerata.

La Figura 3 evidenzia come nel caso del vaccino anti-pneumococcico questo numero sia estremamente elevato, più che per molte altre malattie. In pratica è necessario vaccinare 150.000 persone per prevenire una morte da malattia invasiva da pneumococco, mentre per prevenire una morte da morbillo è necessario vaccinare 700 soggetti.

È evidente che il decesso non può

Aggiornamento

essere, nei Paesi industrializzati, l'unico indicatore di esito da prendere in considerazione, ma la differenza colpisce. Vale soprattutto quando ci si trova a fare una scelta di priorità in aree dove la copertura vaccinale per morbillo o Hib sia ancora insufficiente a garantire la protezione della popolazione.

Conclusioni e proposte degli Autori

Il vaccino è efficace dal punto di vista immunogeno, ma esiste la concreta possibilità che provochi un aumento di prevalenza e di virulenza di sierotipi estranei alla sua composizione.

Ci sono ancora dati contraddittori sull'effettiva incidenza delle PID in Italia e sugli effetti del vaccino sulla patologia corrente, che ne limitano l'utilizzo come intervento di salute pubblica certo ed efficace, considerato anche il suo costo elevato in assoluto rispetto agli altri vaccini coniugati nuovi e già in uso.

L'acquisizione subentrante di dati con un possibile effetto critico sulle scelte consiglia un atteggiamento di attesa. L'eventuale avvio di un programma di vaccinazione di massa dovrebbe rientrare in una prospettiva di ricerca epidemiologica utile ad arricchire i dati disponibili sull'impatto del vaccino nel nostro Paese.

MENINGOCOCCO

Epidemiologia in Italia e nel mondo

Consideriamo l'incidenza delle infezioni invasive da meningococco nel mondo e la distribuzione per sierotipi. Come si può vedere nella *Tabella II*, la media europea non stratificata per classi d'età è di 1,14/100.000/anno³¹, ma l'incidenza è massima tra i 6 mesi e i 2 anni, e in tale fascia d'età secondo alcuni Autori, può arrivare a 30/100.000/anno³².

La maggior parte delle malattie da meningococco nel mondo sono dovute ai sierogruppi A, C, Y, W e B. Il sierogruppo A causa epidemie soprattutto nell'Africa sub-sahariana, in Sud America e in India. L'Y è responsabile del 33% delle meningiti in USA, mentre il W è parte marginale in USA e in Europa. Il sierogruppo B è il più diffuso in

INCIDENZA DELLE INFEZIONI MENINGOCOCCICHE IN DIVERSI PAESI EUROPEI*

| ≥ 3.0 casi /100.000 | 1.0-2.9 casi/100.000 | < 1.0 casi/100.000 |
|---------------------|----------------------|--------------------|
| Irlanda | Svizzera | Francia |
| Malta | Norvegia | Germania |
| Scozia | Danimarca | Slovenia |
| Inghilterra | Repubblica Slava | Croazia |
| Islanda | Spagna | Portogallo |
| Olanda | Finlandia | Italia |
| Grecia | Austria | Svezia |
| Belgio | Repubblica Ceca | Polonia |

*da voce bibliografica 31

Tabella II

USA e insieme al C causa il 95% dei casi in Europa.

Nei Paesi occidentali più di 2/3 delle infezioni sono da sierogruppo B tranne in alcune aree, ad es. nel Regno Unito, dove è rilevante il sierogruppo C, ovvero quello per cui è oggi disponibile il vaccino coniugato³³. Le caratteristiche principali di questo preparato sono riassumibili in due elementi fondamentali, ovvero l'attività diretta contro un solo sierogruppo, il C, e la sua immunogenicità anche sotto i due anni di vita. Il vaccino polisaccaridico invece è tetravalente (A, C, Y, W 135), ma non è utilizzabile nei bambini piccoli che non sono in grado di montare una risposta immunitaria soddisfacente per antigeni polisaccaridici.

In analogia a quanto accadeva per lo pneumococco, le aree del mondo dove l'incidenza e la letalità sono più elevate sono i PVS: si parla di "Meningitis belt", costituita da Africa sub-sahariana, Kenya, Uganda, Ruanda, Zambia, Tanzania, Burundi e Guinea. In quest'area così vasta il sierogruppo predominante è l'A. In generale nei Paesi in via di sviluppo predominano i sierotipi A (85%) e B (15%)³⁴.

PRO

Epidemiologia, morbilità e mortalità

La malattia invasiva da meningococco è gravata da un'elevata letalità (numero di morti su numero di malati

per meningite meningococcica): in Italia il 13% dei soggetti affetti da meningite arriva al decesso e tale percentuale raggiunge picchi del 40-50% in corso di sepsi iperacuta.

Di per sé la presenza di una patologia, per quanto non molto frequente, ma gravata di elevata letalità potrebbe essere sufficiente per giustificare la vaccinazione su larga scala, soprattutto adesso che è disponibile un vaccino efficace anche nella fascia di età più a rischio, ovvero quella dei bambini sotto i 2 anni.

Il vero problema sta nel fatto che il vaccino coniugato è diretto contro il sierotipo C, quello ritenuto meno "colpevole" nelle nostre aree, anche se negli ultimi anni si è assistito a un cambiamento su questo aspetto. La *Figura 4* mostra un aumento dei casi attribuibili al sierotipo C.

Efficacia del vaccino

Sono numerosissimi i lavori che dimostrano una drastica diminuzione dei casi di malattia dopo la sua introduzione su larga scala³⁵.

Herd immunity

Come ultimo elemento a favore della vaccinazione per il meningococco C va considerato l'"effetto immunità di gregge", legato alla diminuzione della circolazione del batterio nei soggetti non vaccinati, in virtù della copertura "offerta" da chi effettivamente si è vaccinato³⁶.

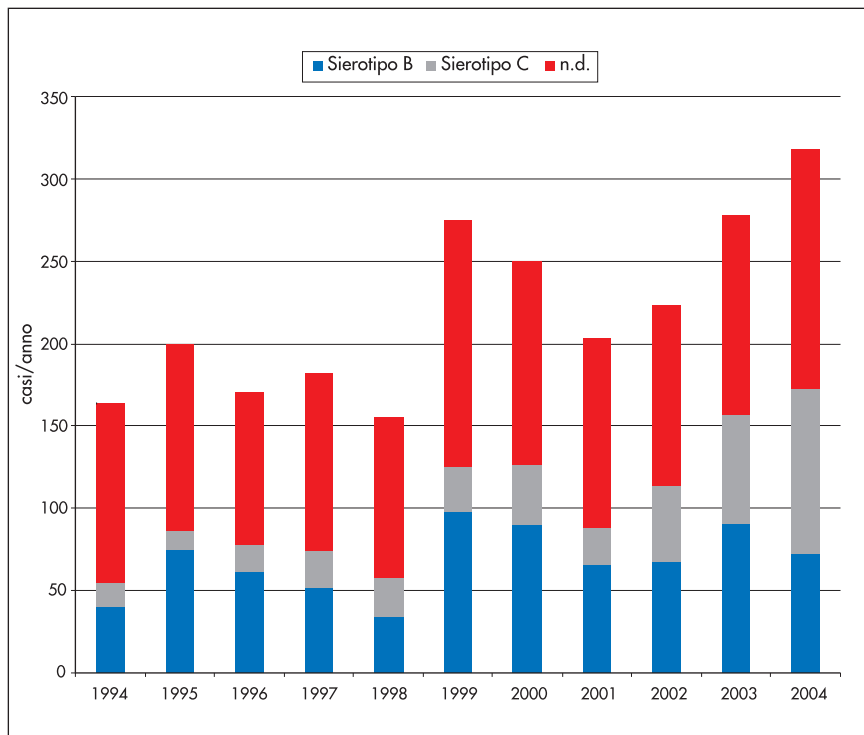


Figura 4. Meningiti da *Neisseria meningitidis* per sierotipo in Italia (dati aggiornati all'8 giugno 2005 dall'ISS).

CALENDARIO VACCINALE PER IL MENINGOCOCCO

| Età d'inizio del ciclo vaccinale | Tipo di vaccino | N. somministrazioni |
|----------------------------------|---|--|
| 3-11 mesi | Vaccino coniugato tipo C | 2 dosi a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra |
| > 1 anno | Vaccino coniugato tipo C | 1 dose |
| > 2 anni | Vaccino coniugato tipo C (se non risulta vaccinato precedentemente) + vaccino tetravalente (A, C, Y, W 135) a completamento del calendario specifico per età relativo al vaccino coniugato tipo C | L'utilizzo del vaccino tetravalente amplia lo spettro dei sierotipi verso i quali è possibile acquisire la protezione. L'intervallo tra la somministrazione del vaccino coniugato C e quella del vaccino tetravalente deve essere di almeno 2 settimane. |

Tabella III

Modalità di somministrazione

Le modalità di vaccinazione finora proposte sono diverse a seconda dell'età al momento di inizio del ciclo vaccinale. In Inghilterra dapprima è stato utilizzato lo schema a tre dosi (2°, 3° e 4° mese) che si è dimostrato inefficace per la breve durata dell'immunità conferita in assenza di una quarta dose da somministrare dopo l'anno³⁷. In Italia attualmente si utilizza la schedula a

due dosi entro il primo anno di vita (3° e 5° mese), seguite da un booster dopo l'anno. Se il bambino inizia il ciclo vaccinale a un anno compiuto, può bastare una singola somministrazione.

Secondo alcuni, per ottenere il massimo beneficio, andrebbe utilizzata l'associazione tra vaccino coniugato da somministrare sotto i due anni di vita (con calendari diversi a seconda dell'età in cui effettivamente si inizia l'im-

munizzazione), seguito da una dose di vaccino polisaccaridico sopra il secondo anno di vita, quando cioè l'organismo diventa in grado di produrre una adeguata risposta immune a un antigene non proteico (Tabella III).

CONTRO

Epidemiologia

È vero che l'infezione meningococcica è spesso molto grave, ma la sua incidenza in Italia è ancora notevolmente bassa se confrontata con i dati USA ed europei, e non giustifica una campagna vaccinale estesa a tutta la popolazione pediatrica. Dalla Conference report di Vienna³⁸ l'Italia rientra tra i Paesi a minor rischio, a differenza dell'Inghilterra e della Spagna, dove è stata introdotta la vaccinazione anti-meningococcica di massa (Tabella II). I dati di sorveglianza delle meningiti batteriche pubblicati dall'ISS confermano un'incidenza delle meningiti meningococciche addirittura inferiore allo 0,5/100.000/anno in Italia; tale incidenza si è pressoché mantenuta costante negli ultimi 7 anni. Inoltre all'aumento di casi dovuti a sierotipo C degli ultimi anni si affianca l'aumento dei casi in cui il sierotipo non è determinato (Figura 4).

A differenza di quanto accade per lo *Spn*, nella meningite meningococcica sono segnalati anche casi provenienti da cluster, ovvero più diagnosi in aree ristrette e per gruppi di età simili³⁹. In tali situazioni l'efficacia di una prevenzione con chemioterapici, da intraprendere nelle 24-48 ore dall'ultimo contatto, ridimensiona l'utilità di un vaccino esteso a tutta la popolazione, vaccino che coprirebbe comunque solo una parte delle meningiti da *N. meningitidis* in Italia (da sierogruppo C).

Sierogruppi del vaccino coniugato

Il vaccino polisaccaridico non coniugato - inefficace nei bambini al di sotto dei due anni - copre tutti i sottogruppi eccetto il B, mentre il vaccino coniugato copre solo il sierogruppo C. I sierogruppi prevalenti nel nostro Paese, come in tutta Europa, sono il C e il B. In base ai dati italiani l'ideale sa-

rebbe quindi quello di poter disporre di un vaccino coniugato contenente anche il polisaccaride B. Ciò al momento risulta particolarmente difficile per due motivi: la presenza nel sierogruppo B di polisaccaridi molto meno antigenici e la somiglianza degli stessi ad epitopi umani (tessuto neuronale fetale) con un teorico rischio di generare autoimmunità⁴⁰.

Switching di capsula (C >B?)

I meningococchi hanno la possibilità di scambiarsi il materiale genetico responsabile della produzione delle capsule, per cui essi possono passare dal gruppo B al C e viceversa⁴¹. È pertanto possibile, come dimostra un'epidemia avvenuta nei Paesi Baschi dopo l'introduzione della vaccinazione di massa⁴², che in una popolazione vaccinata contro il sierogruppo C, possa esserci un rimpiazzamento da parte del sierogruppo B e il teorico rischio dello sviluppo di nuove varianti verso cui non si dispone di alcuna strategia vaccinale. Questo fenomeno pone in crisi, di fatto, qualsiasi campagna vaccinale che non copra entrambi i ceppi.

Modalità di somministrazione

Per quanto sia stata valutata l'efficacia, la tolleranza e l'immunogenicità a lungo termine del vaccino coniugato nei bambini, ancora non esiste un preparato da integrare nelle vaccinazioni già in uso in Italia. L'estensione vaccinale, quindi, aumenterebbe ulteriormente il numero di iniezioni cui sottoporre i bambini, a fronte di una protezione della patologia non ottimale.

Conclusioni e proposte degli Autori

L'Italia è tra i Paesi in cui l'incidenza della patologia da meningococco è molto bassa; peraltro la pericolosità di tale patologia, gravata da un'elevatissima morbosità e letalità, assieme alla disponibilità di un vaccino sicuro ed efficace rendono doverosa una riflessione sull'avvio di un programma di vaccinazione.

Allo stato attuale delle conoscenze la decisione sull'opportunità della vaccinazione di massa sembra legata alle risorse disponibili. Sarebbe invece raccomandabile, nel caso in cui gli stu-

di in atto sugli anticorpi monoclonali contro gli antigeni specifici dei sierotipi di gruppo B permettessero in futuro l'estensione della protezione vaccinale anche ai sierotipi B del meningococco⁴³.

VARICELLA

PRO

Malattia frequente, costosa, prevenibile

La varicella è la malattia infettiva più frequente nella popolazione pediatrica, con 500.000 casi stimati per anno, di cui 400.000 nella coorte 0-14 anni^{44,45}.

La sua incidenza è quantificata pari al 5,46% nella fascia 0-14 anni (5459 casi/100.000)⁴⁶, mentre la fascia più colpita è quella compresa tra 2 e 5 anni⁴⁷.

In Italia l'incidenza della varicella è di 200 casi/100.000 abitanti, colpisce l'80% dei bambini fino a 10-14 anni (la sieroconversione è dell'82% a 14 anni e del 95% dopo i 25 anni).

La gravità della malattia è essenzialmente legata allo stato di salute del soggetto. Nel bambino sano, in Italia e in Francia, le complicanze si aggirano intorno al 3%⁴⁸⁻⁵⁰ e allo 0,5% (8,5/100.000 anno) in Germania⁵¹.

Nel soggetto immunodepresso le complicanze intervengono nel 30-50% dei casi, con un decorso grave e protratto; possono presentare un andamento tumultuoso e condurre il paziente a morte. Infatti, nel paziente immunocompetente la letalità è bassa (2-3,5/100.000 casi), ma nell'immunodepresso è del 7-14% in età pediatrica (20% nel neonato) e del 50% nell'adulto⁵².

Esistono poi altre categorie di pazienti in cui, seppure la letalità non sia aumentata, la malattia presenta un andamento più grave: adolescenti e adulti, bambini con malattie croniche, forse il secondo caso in famiglia e forse i latitanti. Tra i bambini immunocompetenti, il tasso di ospedalizzazione è molto basso, di circa 2/1000 casi di varicella, e le complicanze più frequenti sono quelle che coinvolgono il sistema nervoso centrale (42%), seguite dai tessuti molli, respiratorie e infine dalla trombocitopenia.

Anche se non frequenti, le complicanze nei bambini immunocompetenti richiedono spesso una prolungata assistenza ospedaliera e un trattamento farmacologico e/o di supporto, aumentando quindi i costi di sanità pubblica⁵³.

Sebbene complicanze e mortalità per varicella ricorrono raramente nel soggetto immunocompetente, esse acquistano un peso significativo, vista l'elevata incidenza della varicella nella popolazione generale. Ci sono inoltre dei lavori che comprovano anche una diminuzione della mortalità dovuta a varicella dopo l'introduzione su larga scala della vaccinazione negli USA⁵⁴. Infine va considerato il costo legato all'assistenza domiciliare e quello che deriva dalla perdita di giornate di lavoro dei familiari che accudiscono il bambino.

Aciclovir

Sappiamo che l'aciclovir, se avviato entro le prime 24 ore dall'insorgenza del rash, pur se efficace nel ridurre la gravità e il decorso della malattia, non sembra invece influire sull'incidenza delle complicanze⁵⁵. La prevenzione primaria farmacologica al contatto con soggetti infetti è improponibile come strategia preventiva a lungo termine⁵⁶. La prevenzione primaria con il vaccino appare quindi più efficace nel ridurre le complicanze e la letalità legate alla varicella rispetto a una prevenzione farmacologica, sia primaria che secondaria.

Strategie vaccinali e coperture vaccinali

Riguardo alla strategia vaccinale più efficace, Salmaso e collaboratori⁵⁷ propongono una strategia combinata:

- estensiva dei nuovi nati con una copertura di almeno l'80%;
- catch-up degli adolescenti con anamnesi negativa per varicella con una copertura del 50% dei dodicenni.

Questo sistema comporterebbe una riduzione drastica della malattia senza il rischio di uno spostamento verso classi di età superiore.

La possibile combinazione del vac-

cino per la varicella nel già esistente MPR, peraltro non ancora disponibile, ma oggetto di studio da parte delle ditte produttrici^{58,59}, renderebbe di più facile attuazione una campagna vaccinale anti-varicella.

Herpes zoster

Secondo alcuni Autori la vaccinazione con un virus vivo attenuato, quindi meno virulento, renderebbe meno probabile e meno grave la riattivazione dello zoster a distanza⁶⁰, ma sulla reale incidenza e morbosità di questa patologia, visto anche le ipotesi discordanti esistenti in letteratura, dobbiamo attendere ancora alcuni anni di osservazione post-vaccinale.

Esiste già comunque un vaccino per lo zoster dell'adulto, che potrebbe essere utilizzato nel caso in cui l'ipotesi fosse confermata dai fatti (tra 20 anni circa).

Herd immunity

Come per il vaccino anti-pneumococcico e meningococcico, anche per il vaccino anti-varicella è stato osservato un effetto herd immunity, dovuto a una diminuzione della circolazione del virus e quindi a una diminuita incidenza di malattia anche nei bambini non vaccinati. In alcuni asili del North Carolina in USA, dopo l'introduzione del vaccino a tutti i bambini, è stata osservata una riduzione del tasso di incidenza di varicella tra i bambini non vaccinati di dieci volte, da 16,7/1000/mese a 1,53/1000/mese⁶¹.

Analisi costi/benefici

In Italia valutazioni di costi/benefici di un'estesa campagna vaccinale non sono ancora state realizzate, ma studi americani anche molto recenti⁶² dimostrano la convenienza economica e sociale di una strategia vaccinale di massa, con una diminuzione enorme delle ospedalizzazioni (88%), delle visite dal medico (59%), e della spesa economica per entrambe le prestazioni (74%) rispetto all'era prevaccinale.

Infine va considerato anche il costo legato all'assistenza domiciliare e quello che deriva dalla perdita di giornate di lavoro dei familiari che accudiscono il bambino.

CONTRO

Epidemiologia

La varicella è senz'altro frequente, ma l'incidenza di complicanze gravi nei soggetti sani immunocompetenti è molto modesta.

Come già anticipato, a fronte della sua grande diffusione il tasso di complicanze nella fascia 0-14 anni è compreso tra il 3% e il 5%, di cui la stragrande maggioranza non gravi^{48,49}. Stando così le cose, potrebbero non esserci gli estremi per proporre una vaccinazione su larga scala. Si tratta di stabilire la reale necessità e la priorità di una campagna di vaccinazione di massa per una malattia frequente, ma senza complicanze gravi.

Potenziati effetti negativi della vaccinazione di massa

Un secondo elemento da considerare per la vaccinazione anti-varicella è che, mai come in questo caso, l'eventuale introduzione dell'immunizzazione estesa deve essere proposta in maniera molto oculata, perché solo ottenendo coperture vaccinali estese si potrebbe godere di tutti i benefici della vaccinazione, altrimenti c'è il fondato rischio di creare scenari opposti, in cui diverrebbero più esposte all'infezione e soprattutto alle complicanze proprio le categorie di per sé più a rischio, ad esempio gli adolescenti e gli adulti.

Gli unici dati italiani disponibili, anche se preliminari, provengono dalle regioni Sicilia e Valle d'Aosta, in cui la vaccinazione è già stata estesa a tutta la popolazione secondo la strategia combinata, proposta da Salmaso e collaboratori⁵⁷. E proprio i primi risultati del programma invitano alla prudenza: in Sicilia l'adesione alla campagna vaccinale è ancora molto disomogenea, con percentuali di copertura sui nuovi nati dal 30% della Sicilia orientale al 60% di quella occidentale.

Aciclovir

L'opportunità di una strategia vaccinale allargata deve considerare, oltre all'incidenza della malattia, le sue complicanze, la letalità e l'ospedalizzazione, anche altri fattori tra cui la disponibilità di un farmaco sicuro ed efficace

se utilizzato con tempestività ed estesamente nella prevenzione e nel trattamento della varicella nelle categorie a rischio, le uniche che è importante proteggere dalle complicanze della malattia.

Herpes zoster

È stato da alcuni Autori sottolineato come la vaccinazione possa aumentare il numero dei casi di zoster. Se così fosse, l'ipotetico vantaggio economico della vaccinazione sarebbe negato, anzi si ipotizzerebbe un possibile svantaggio dal punto di vista del bilancio costi/benefici. Uno dei lavori che si occupa dell'argomento⁶³ dimostrerebbe come il 76% dei costi attribuibili alla malattia varicella-zoster sia sostenuto proprio dai casi di herpes zoster e che la vaccinazione ne aumenterebbe l'incidenza e sarebbe quindi svantaggiosa economicamente.

Ma qual è il meccanismo attraverso cui la vaccinazione sarebbe in grado di aumentare i casi di zoster? Si ipotizza che ci sia una sorta di effetto "boost" praticato dalla circolazione del virus "selvaggio" che stimola in successivi momenti della vita la memoria immunologica e mantiene alta la difesa anticorpale. Questo fenomeno sarebbe in grado di limitare la comparsa dello zoster. Se la vaccinazione diventasse una misura di salute pubblica, la riduzione consistente della circolazione virale impedirebbe questo rinforzo immunologico e faciliterebbe la comparsa dell'herpes zoster nei soggetti vaccinati e non più riesposti al contatto con il virus nativo⁶⁴.

Analisi costi/benefici

Gli studi a disposizione sul vantaggio economico di una vaccinazione di massa per la varicella sono realizzati in sistemi sanitari e sociali completamente diversi dal nostro⁶². I dati sull'impatto socio-economico della malattia in Italia sono molto legati alla organizzazione sociale del Paese che non è omogenea (percentuale di mamme che lavorano, struttura della famiglia allargata e possibilità di accudire al bambino, costo affettivo dell'assenza nel momento della malattia) né tantomeno studiata con opportuni modelli econo-

Aggiornamento

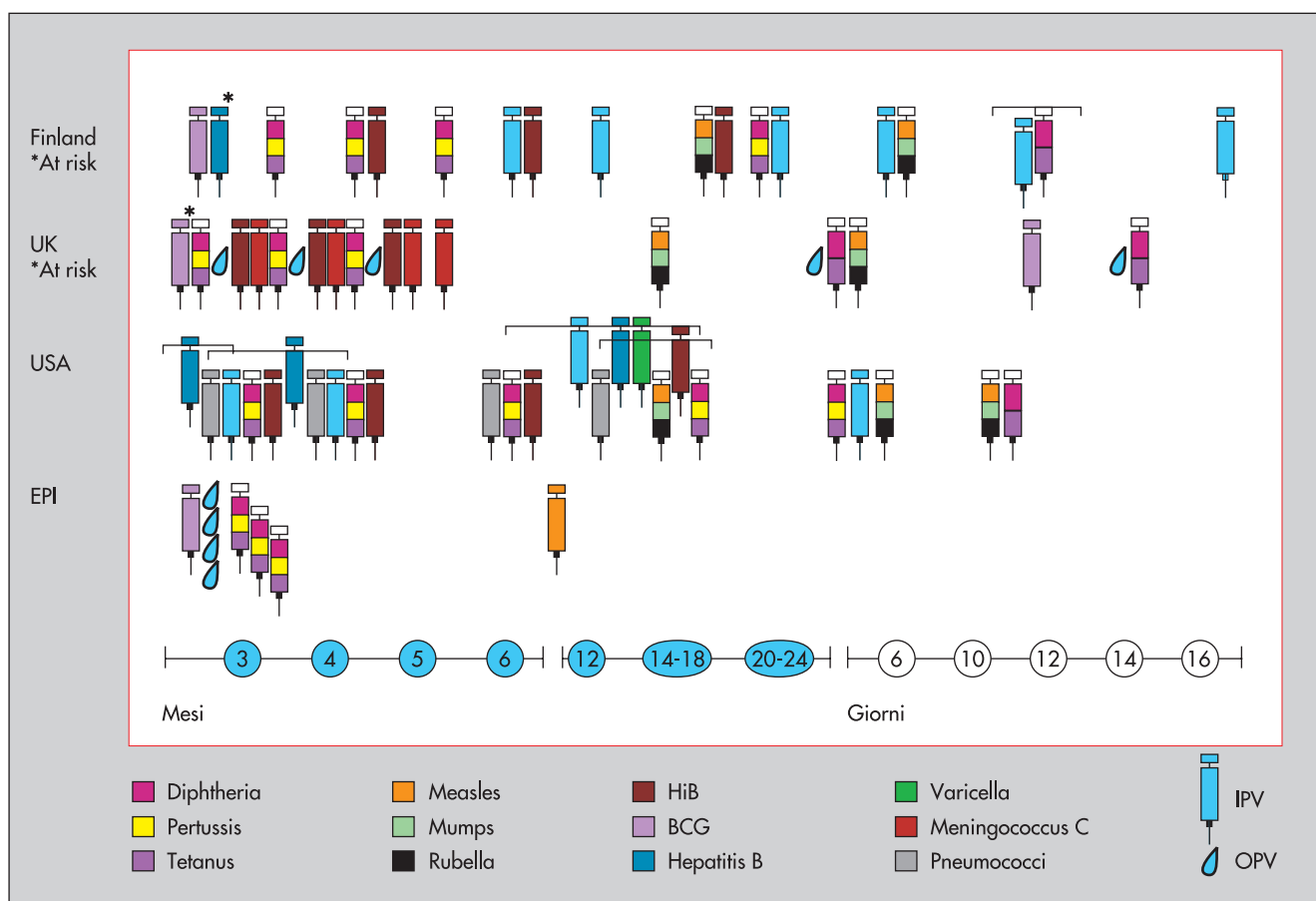


Figura 5. Confronto tra i programmi vaccinali di alcuni Paesi industrializzati e il WHO's Expanded Programme of Immunisation (EPI) (da voce bibliografica 67, modificato).

mici. Inoltre, dal lato dei benefici netti, non ci sono lavori che definiscano con precisione il vantaggio "affettivo" per ogni bambino, derivante dalle cure che può ricevere in corso di malattia dalla propria mamma.

Conclusioni e proposte degli Autori

Disponiamo di un vaccino sicuro ed efficace, probabilmente in un prossimo futuro facilmente inseribile nel calendario vaccinale assieme all'MPR, per prevenire una malattia a rilevante impatto economico e sociale. In tal caso si potrà puntare a una copertura vaccinale adeguata che sfrutti la già buona, anche se non ottimale, copertura dell'MPR.

Pertanto la malattia non è severa, ma può essere gravata da complicanze soprattutto se contratta in età adolescenziale o adulta, e un programma vaccinale che non dovesse ottenere

coperture veramente estese potrebbe solo spostare l'età del contagio, mettendo a rischio proprio le categorie e le età che vorremmo tutelare.

CONSIDERAZIONE COLLATERALE

Infine, anche se non ultimo come importanza, nell'introduzione di nuovi vaccini su larga scala vanno considerati anche il calendario vaccinale e la possibile interferenza tra loro di più vaccini somministrati simultaneamente⁶⁵. È infatti noto che la compresenza di più preparati immunizzanti nella stessa siringa possa diminuire la loro singola efficacia, con il rischio di ottenere per malattie gravi delle coperture inferiori all'atteso⁶⁶. È un po' il problema che le case produttrici di vaccini devono affrontare nel momento in cui propongono i cosiddetti vaccini com-

binati. Un modo per ovviare a tale inconveniente sarebbe la somministrazione separata dei singoli vaccini, o perlomeno di quelli di nuova introduzione.

A tale proposito la *Figura 5*, tratta da un lavoro pubblicato su *Lancet* nel 2000⁶⁷, evidenzia il numero elevato di iniezioni a cui sarebbero sottoposti i nostri bambini se ricevessero tutte le vaccinazioni sicuramente efficaci che stiamo creando. Un ulteriore stimolo alla ricerca per ottenere valide associazioni di più vaccini, misura che ha contribuito in modo determinante al raggiungimento di coperture vaccinali adeguate per molteplici patologie.

NOTA: il lavoro deriva dalla presentazione, aggiornata e rielaborata, effettuata in occasione di una riunione della Sezione regionale Friuli-Venezia Giulia della SIP nel dicembre 2004, dedicata alle vaccinazioni.

MESSAGGI CHIAVE

- Ci sono vaccinazioni su cui non c'è accordo unanime; almeno le seguenti: pneumococco, meningococco, varicella.
- La vaccinazione contro lo *Streptococcus pneumoniae* ha un indubbio effetto contro le forme disseminate (batteriemia, meningite) sostenute dai ceppi contenuti nel vaccino eptavalente. Queste hanno una prevalenza minore in Europa rispetto agli Stati Uniti. Per la batteriemia mancano dati italiani (è un evento relativamente comune e relativamente innocente, rilevabile solo con la emocoltura sistematica in febbre), mentre per la meningite la frequenza risulta dai dati ufficiali almeno 5 volte inferiore a quella degli USA (1-2 casi/100.000 contro 10/100.000).
- Contro le infezioni non invasive, in buona parte sostenute da sierotipi diversi (e forse emergenti dove la vaccinazione è di massa), la vaccinazione risulta solo parzialmente efficace e, in alcuni studi, di efficacia non misurabile.
- È necessario vaccinare almeno 150.000 persone per evitare una morte per malattia invasiva da pneumococco (contro 700 per il morbillo). La priorità è dunque evidente. Gli Autori sono favorevoli a un atteggiamento di attesa.
- Anche per la meningite meningococcica i casi sono meno numerosi in Italia che in USA (0,5/100.000), e il NNT ancora più alto che per lo pneumococco. Inoltre il sierogruppo C, per il quale è stato approntato il vaccino coniugato, ha un ruolo minore che per il B (ed è probabile che il vaccino anti-C faccia emergere ulteriormente il B). La vaccinazione sarebbe più ragionevole se comprendesse entrambi i tipi (B e C).
- La vaccinazione anti-varicella ha invece un NNT vicino all'unità, e i suoi vantaggi sembrano più ovvi, con qualche dubbio sulla possibile maggiore frequenza di zoster nell'anziano non vaccinato.
- Il problema principale, per questa e per le altre vaccinazioni, è quello del troppo elevato numero di iniezioni, e della compatibilità reciproca nei vaccini polivalenti, che appare principalmente un problema tecnico.

Indirizzo per corrispondenza:

Dino Faraguna

e-mail: dino.faraguna@ass2.sanita.fvg.it**Bibliografia**

1. Whitney CG. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:961-70.
2. Overturf GD. Pneumococcal vaccination of children. *Semin Ped Infect Dis* 2002;1:155-64.
3. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, et al. Pneumococcal disease among children in rural area of West Africa. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:431-7.
4. von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31:482-7.
5. Laurichesse H, Romaszko JP, Nguyen LT, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with invasive pneumococcal disease, Puy-de-Dome, France, 1994-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:299-308.
6. Dominguez A, Salleras L, Cardenosa N, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002;20:2989-94.

7. D'Ancona F, Salmasso S, Barale A, et al. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005;23:2494-500.
8. Attualità sull'epidemiologia e la prevenzione delle infezioni da Sp in età pediatrica. Roma, 8 settembre 2003.
9. Pompa MG, Salmasso S, Caporali MG, Rizzato E. *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Italy, 1994-98. *Ann Ig* 1999;11:261-3.
10. Esposito S, Madore DV, Gironi S, et al. Theoretic coverage of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of community-acquired pneumonia in children in Italy. *Vaccine* 2003;21:2704-7.
11. Marchisio P, Principi N, Sorella S, Sala E, Tornaghi R. Etiology of acute otitis media in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:58-61.
12. Tozzi AE, Panei P, Ciofi degli Atti M, Anemona A, Scuderi G, Salmasso S. Epidemiology of invasive infections with *Haemophilus influenzae* type b in the world and in Italy. *Ann Ig* 1995;7(4):235-41.
13. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use. Part 1. *Clin Infect Dis* 2000;30:100-21.
14. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in

- children. *Ped Infect Dis J* 2000;19:187-95.
15. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease Among Older Adults in the Era of Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccine. *JAMA* 2005;294:2043-51.
16. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
17. Principi N, Esposito S. Efficacia della vaccinazione antipneumococcica con vaccino eptavalente coniugato nella prevenzione della meningite, della polmonite e dell'otite media acuta del soggetto di età pediatrica. Copertura teorica offerta dal vaccino in Italia. *Ann Ig* 2002(7);14:21-3.
18. Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mastrantonio P. Antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Italy, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2000;3:1373-9.
19. Moro ML, Pantosti A, Boccia D. Gruppo EARSS-Italia. Antibiotic microbial resistance surveillance in invasive infections caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*: the EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) project in Italy (April 1999-April 2000). *Ann Ig* 2002;14: 361-367.
20. Monaco M, Gomelli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pantosti A. Evaluation of erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:256-9.
21. Whitney CG, Klugman KP. Vaccines as tools against resistance: the example of pneumococcal conjugate vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:86-93.
22. Marchisio P, Esposito S, Schito GC, Marchese A, Cavagna R, Principi N. Heracles Project Collaborative Group. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children: implications for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Emerg Infect Dis* 2002;8:479-84.
23. Ciriminna S, Cuccia M. "Herd immunità" della vaccinazione antipneumococcica e impatto delle campagne vaccinali. *Ann Ig* 2002(7);14:39-42.
24. O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2003;21:1815-25.
25. Kyaw MH, Jones IG, Campbell H. Prevention of pneumococcal disease in children. Pneumococcal conjugate vaccines: their use globally could have a major impact on public health. *Acta Paediatr* 2001;90:473-6.
26. Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of Universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* 2005;23:4565-76.
27. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361:2189-95.
28. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, et al.

Aggiornamento

Emergence of Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* Clones Expressing Serotypes Not Present in the Antipneumococcal Conjugate Vaccine. *J Infect Dis* 2004;190:2154-61.

29. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics* 2005;116:408-13.

30. Whitney C, Farley M, Hadler J, et al. For the active bacterial core surveillance program of the emerging infections program network. Increasing prevalence of multi-drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.

31. Cartwright K, Noah N, Peltola H. Meningococcal Disease Advisory Board. Meningococcal disease in Europe: epidemiology, mortality, and prevention with conjugate vaccines. Report of a European advisory board meeting. Vienna, Austria, 6-8 October, 2000. *Vaccine* 2001;19:4347-56.

32. Pollard A, Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:333-45.

33. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q* 1997;50:170-7.

34. Campagne G, Garba A, Fabre P, et al. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C diphtheria conjugate vaccine in infants from Nigeria. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:144-50.

35. Salleras L, Dominguez A, Cordenosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21:729-33.

36. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):S274-9.

37. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-7.

38. Cartwright K, Noah N, Peltola H, et al. On behalf of the Meningococcal Disease Advisory Board. Meningococcal disease in Europe: Report of a European advisory board meeting. Vienna, 6-8 October, 2000. *Vaccine* 2001;19:4347-56.

39. Finn R, Groves C, Coe M, Pass M, Harrison LH. Cluster of serogroup C meningococcal disease associated with attendance at a party. *South Med J* 2001;94:1192-4.

40. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344:1378-88.

41. Jodar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002;359:1499-508.

42. Perez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R. Positive effect of meningococcal vaccination on serogroup replacement in *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2002;360:953.

43. Moe GR, Dave A, Granoff DM. Epitopes recognized by a nonautoreactive murine anti-N-propionyl meningococcal group B polysaccharide monoclonal antibody. *Infect Immun* 2005;73:2123-8.

44. Salmaso S, Mandolini D, Scalia Tomba G, Esposito N. La prevenzione della varicella in Italia: strategie di vaccinazione. *Ann Ig* 2002;14 (suppl 6):35-44.

45. Ciofi degli Atti M, Rota MC, Salmaso S, et al. Monitoring varicella in Italy. *Ann Ig* 2002;14:11-9.

46. SPES, dati 2002.

47. Nicolosi A, Sturkenboom M, Mannino S, Arpinelli F, Cantarutti L, Giaquinto C. The incidence of varicella: correction of a common error. *Epidemiology* 2003;14:99-102.

48. Floret D. La varicelle de l'enfant immunocompetent: complications et facteurs de risque. *Med Mal Infect* 1998;28,Special:775-81.

49. Volpi A, Gentile G, Pica F, Suligo B and Slavip Study Group. Antiviral treatment of varicella in pediatric practice in the Latium region of Italy: results of an observational study. *Pediatr Infect Dis J* 2001;21:739-43.

50. Deguen S, Chau NP, Flahault A. Epidemiology of chickenpox in France (1991-95). *J Epidemiol Community Health* 1998;52(1):46S-49S.

51. Melzer SM, Molteni RA, Marcuse EK, Rivara FP. Characteristics and financial performance of a pediatric faculty inpatient attending service: a resource-based relative value scale analysis. *Pediatrics* 2001;108:79-84.

52. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001;21:545-9.

53. Manfredi R, Chiodo F, Titone L, et al. Chickenpox complications among immunocompetent hospitalized children in Italy. *Acyclovir-Chickenpox Italian Study Group. Pediatr Med Chir* 1997;19:99-104.

54. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450-8.

55. Petaros P, Marchetti F. La varicella. *Medico e Bambino* 2005;24:89-98.

56. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993;92:219-22.

57. Salmaso S, Mandolini D, Scalia Tomba G, Esposito N. Prevention of varicella in Italy: vaccination strategies. *Ann Ig* 2002;14(4 Suppl 6):35-44.

58. 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.

59. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.

60. Shinefield H, Black S, Digilio L, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665-9.

61. Taylor JA. Herd immunity and the varicella vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:440-41.

62. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of Varicella Vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005;294:797-802.

63. Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003;88:862-9.

64. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol* 2003;70(1):S9-14.

65. Somministrazione simultanea di più vaccini nella stessa seduta. *Supplemento alla rivista Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. Agosto 2005.

66. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998;66:2093-8.

67. Peltola H. What would be happen if we stopped vaccination? *Lancet* 2000;356:s21-s22.



M&B è on line (free entrance)
<http://www.medicoebambino.com>